

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml infuusioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 180 ml:n infuusiopussi sisältää 270 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (vastaa 234 mg irinotekaania).

Yksi ml infuusionestettä sisältää 1,5 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (vastaa 1,3 mg/ml irinotekaania).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 180 ml:n infuusiopussi sisältää 10,346 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 0,06 mg natriumia. Yksi infuusiopussi sisältää 8325 mg glukoosia ja 607,5 mg sorbitolia (E420).

Yksi 200 ml:n infuusiopussi sisältää 300 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (vastaa 260 mg irinotekaania).

Yksi ml infuusionestettä sisältää 1,5 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (vastaa 1,3 mg/ml irinotekaania).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 200 ml:n infuusiopussi sisältää 11,496 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 0,06 mg natriumia. Yksi infuusiopussi sisältää 9250 mg glukoosia ja 675 mg sorbitolia (E420).

Yksi 220 ml:n infuusiopussi sisältää 330 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (vastaa 286 mg irinotekaania).

Yksi ml infuusionestettä sisältää 1,5 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (vastaa 1,3 mg/ml irinotekaania).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 220 ml:n infuusiopussi sisältää 12,640 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 0,06 mg natriumia. Yksi infuusiopussi sisältää 10 175 mg glukoosia ja 742,5 mg sorbitolia (E420).

Yksi 240 ml:n infuusiopussi sisältää 360 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (vastaa 312 mg irinotekaania).

Yksi ml infuusionestettä sisältää 1,5 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (vastaa 1,3 mg/ml irinotekaania).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 240 ml:n infuusiopussi sisältää 13,795 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 0,06 mg natriumia. Yksi infuusiopussi sisältää 11 100 mg glukoosia ja 810 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Vaalean keltainen tai keltainen, kirkas liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia ja jonka pH-arvo on 3,0–3,8 ja osmolaliteetti 250–350 mOsmol/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 lääkitys ei ole tuottanut tulosta.

Irinotekaanin ja setuksimabin yhdistelmää käytetään epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR) ilmentävän,

RAS-villityypin metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet hoitoa metastasoituneeseen syöpään tai kun irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito on epäonnistunut (ks. kohta 5.1).

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

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

4.2 Annostus and antotapa

Vain aikuisille.

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml infuusioneste, liuos - infuusiopusseilla voidaan antaa 180 ml / 200 ml / 220 ml / 240 ml liuosta (vastaa samassa järjestyksessä 270 mg:n / 300 mg:n / 330 mg:n / 360 mg:n annosta).

Jos vaadittua annosta ei voida saavuttaa saatavilla olevilla pakkauskoilla, suositellaan vaihtoehtoisen irinotekaanituotteen käyttöä, mukaan lukien irinotekaanikonsentraatti infuusioliuoksen valmistamiseen.

Annostus

Tässä valmisteyhteenvedossa mainitut annokset tarkoittavat milligrammoja irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

Yksilääkehoidossa (aiemmin hoidetuilla potilailla)

Suositeltu irinotekaaniansostus 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)

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

Irinotekaania ja 5FU/FA:ta kahden viikon välein

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

Samanaikaisesti annettavan setuksimabin annostuksessa ja antotavassa on noudatettava kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedon ohjeita. Potilaalle annetaan normaalisti sama irinotekaaniansostus kuin aiemman irinotekaania sisältäneen hoito-ohjelman viimeisten hoitosykliden aikana. Irinotekaania saa antaa aikaisintaan yhden tunnin kuluttua setuksimabi-infuusion päättymisestä.

Katso bevasitsumabin annostus ja antotapa bevasitsumabin valmisteyhteenvedosta.

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

Annostuksen sovittaminen

Irinotekaania tulee antaa vasta sen jälkeen, kun kaikki haittavaikutukset ovat korjaantuneet NCI-CTC-luokituksen (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 viivästyttää 1–2 viikkoa hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista toipumiseksi.

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 asteen 2–4 kuume), 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 myös 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 potilaat

Yksilääkehoidossa

Suorituskykyluokan ≤ 2 potilailla irinotekaanin aloitusannos tulee määritellä veren bilirubiinipitoisuuden (korkeintaan 3 kertaa viitealueen yläraja, UNL) avulla. Irinotekaanin puhdistuma (ks. kohta 5.2) on pienentynyt potilailla, joilla on hyperbilirubinemia ja protrombiinia ika 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 (ULN), suositeltu irinotekaaniannostus on 350 mg/m²
- potilailla, joiden bilirubiiniarvo on 1,5–3 kertaa viitealueen yläraja (ULN), suositeltu irinotekaaniannostus on 200 mg/m²
- potilaita, joiden bilirubiiniarvo on yli 3 kertaa viitealueen yläraja (ULN), ei tulisi hoitaa irinotekaanilla (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Vanhukset

Erityisiä farmakokineettisiä tutkimuksia vanhuksilla ei ole tehty. Annos on kuitenkin määritettävä huolellisesti tässä potilasryhmässä, koska elintoimintojen toiminnan heikkenemistä esiintyy tavallista useammin. Tätä potilasryhmää tulee valvoa tarkemmin (ks. kohta 4.4).

Lapsipotilaat

Irinotekaanin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsilla ei ole määritetty. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Irinotecan SUN -infuusioneste, liuos on tarkoitettu vain suonensisäiseen käyttöön. Se tulee infusoida ääreis- tai keskuslaskimoon. Liuos tulee antaa potilaalle suoraan ilman eri valmistelutoimia. Kertakäyttöinen.

4.3 Vasta-aiheet

- krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos (ks. kohta 4.4)
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- imetys (ks. kohta 4.6)
- bilirubiiniarvo > 3 kertaa normaaliarvon yläraja (ks. kohta 4.4)
- vaikea luuytimen vajaatoiminta
- WHO-suorituskykyluokka on > 2
- samanaikainen mäkikuisman käyttö (ks. kohta 4.5)
- elävät heikennetyt rokotteet (ks. kohta 4.5).

Katso samanaikaisesti annettavan setuksimabin, bevasitumabin ja kapesitabiinin vasta-aiheet kyseisten valmisteiden tuotetiedoista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Irinotekaanin käyttö tulee rajata sytotoksisen solunsalpaajahoidon antamiseen erikoistuneisiin hoitoyksiköihin ja lääkettä tulee antaa vain solunsalpaajasyöpähoitoihin pätevyityneen lääkärin valvonnassa.

Haittavaikutusten luonteesta ja yleisyydestä johtuen irinotekaaia tulee määrätä seuraavissa tapauksissa vasta sen jälkeen, kun hoidon odotettavissa olevia hyötyjä ja mahdollisia riskejä on punnittu

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

Kun irinotekaaia 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 tulee kertoa yli 24 tuntia irinotekaanin antamisen jälkeen ja milloin tahansa ennen seuraavaa hoitokertaa ilmenevän viivästyneen ripulin riskistä. Yksinään käytettäessä aika (mediaani) ensimmäisen ripuliulosteen ilmenemiseen oli viisi vuorokautta irinotekaani-infusiosta. Potilaiden tulee kertoa lääkärilleen nopeasti oireen esiintymisestä ja aloittaa asianmukainen hoito välittömästi.

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

Heti ensimmäisen ripuliulosteen ilmaantuessa potilaan tulee ryhtyä juomaan runsaasti elektrolyyttejä sisältävää nestettä ja sopiva ripulihoito tulee aloittaa välittömästi. Hoitoyksikkö, jossa irinotekaanihoitoa on annettu, määrää tämän ripulihoidon. Kotiuttamisen jälkeen potilaan tulee hankkia valmiiksi hänelle määrätty lääkkeet, jotta ripuli voidaan hoitaa heti sen ilmaantuessa. Lisäksi potilaan on ilmoitettava mahdollisen ripulin ilmaantumisesta lääkärilleen tai irinotekaanihoidon antaneeseen terveydenhuollon toimipisteeseen.

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

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

Antibioottihoiton lisäksi ripulin hoitamiseksi suositellaan sairaalahoitoa seuraavissa tapauksissa:

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

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

Jos potilaalla on ollut vaikea ripuli, suositellaan annoksen pienentämistä seuraavien antokertojen yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on vähentynyt UGT1A1-aktiivisuus

Potilailla, jotka ovat hitaita UGT1A1-metaboloijia, kuten Gilbertin oireyhtymää sairastavat potilaat (esim. homotsygootteja UGT1A1*28 tai *6 varianttien suhteen), on suurentunut riski saada vaikea neutropenia ja ripuli irinotekaanihoidon yhteydessä. Riski suurenee irinotekaaniannoksen suurentuessa.

Vaikka tarkkaa aloitusannoksen pienennystä ei ole vahvistettu, pienennettyä irinotekaaniannosta on harkittava potilaille, jotka ovat hitaita UGT1A1-metaboloijia, erityisesti potilaille, joille annetaan annoksia $>180 \text{ mg/m}^2$, tai hauraille potilaille. Tämän potilasryhmän annossuosistusten osalta on otettava huomioon käytettävissä olevat kliiniset ohjeet. Myöhempiä annoksia voidaan suurentaa potilaan yksilöllisen hoidon sietokyvyn perusteella.

UGT1A1-genotyypin määrittäminen voidaan käyttää tunnistamaan potilaat, joilla on suurentunut vakavan neutropenian ja ripulin riski, mutta hoitoa edeltävän genotyypin määrittämisen kliininen hyöty on epävarma, koska UGT1A1-polymorfismi ei selitä kaikkea irinotekaanihoidon aiheuttamaa toksisuutta (ks. kohta 5.2).

Hematologia

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu NCI CTC -aste 3 ja 4 neutropenian esiintyvyyden olevan huomattavasti korkeampi potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin säteilyhoitoa lantion/vatsan alueelle verrattuna potilaisiin, jotka eivät ole saaneet tällaista säteilyä. Potilailla, joiden seerumin kokonaisbilirubiinin perustaso on $1,0 \text{ mg/dl}$ tai enemmän, on myös merkittävästi korkeampi todennäköisyys saada ensimmäisestä hoitokaksosta asteen 3 tai 4 neutropenia verrattuna potilaisiin, joiden bilirubiiniarvo on alle $1,0 \text{ mg/dl}$.

Täydellistä verenkuvaa suositellaan seurattavaksi viikoittain irinotekaanihoidon aikana. Potilaan tulee olla tietoinen neutropeniariskistä ja kuumeen merkityksestä. Kuumeinen neutropenia (lämpö $>38 \text{ °C}$ ja

neutrofiiliarvo $\leq 1000/\text{mm}^3$) tulee hoitaa kiireellisesti sairaalassa laajaspektrisellä suoneen annettavalla antibiootilla.

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

Vaikeassa ripulissa infektoriski ja hematologinen toksisuus lisääntyvät. Vaikeasta ripulista kärsiviltä potilailta tulee tutkia täydellinen verenkuva.

Maksan vajaatoiminta

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

Potilaan täydellistä verenkuva on seurattava viikoittain, jos bilirubiiniarvot ovat 1,5–3 kertaa viitearvojen ylärajan, koska irinotekaanin puhdistuma on tällöin pienentynyt (ks. kohta 5.2) ja hematologisen toksisuuden vaara on siten suurentunut tällä potilasryhmällä. Jos potilaan bilirubiiniarvot ovat > 3 kertaa viitearvojen ylärajan (ks. kohta 4.3).

Pahoinvointi ja oksentelu

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

Akuutti kolinerginen oireyhtymä

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

Näitä oireita voidaan havaita irinotekaani-infuusion aikana tai pian sen jälkeen ja niiden katsotaan liittyvän irinotekaanin lähtöyhdisteen antikolinesteraasitoimintaan ja niiden odotetaan ilmenevän useammin suuremmilla irinotekaaniannoksilla.

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

Hengityselinsairaudet

Interstitiaalista keuhkosairautta osoittavat keuhkoinfilaatit ovat irinotekaanihoidon aikana melko harvinaisia. Riskiryhmään kuuluvia potilaita on seurattava tarkoin hengitysoireiden varalta sekä ennen irinotekaanihoitoa että sen aikana. 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.

Vanhuksset

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

Krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos

Potilaita ei tule hoitaa irinotekaanilla ennen kuin suolitukos on ohi (ks. kohta 4.3).

Munuaisten toiminta

Seerumin kreatiniinin tai veren ureatyyppiarvojen nousua on havaittu. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on tavattu. Näiden tapausten syynä on yleensä pidetty infektiokomplikaatioita tai huonovointisuuteen, oksenteluun tai ripuliin liittyvää nestehukkaa. Harvoissa tapauksissa tuumorilyysioireyhtymän aiheuttamaa munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu.

Sädehoito

Aiemmin sädehoitoa lantion/vatsan alueelle saaneilla potilailla on kohonnut luuytimen toiminnan heikkenemisen riski irinotekaanin antamisen jälkeen. Lääkärien tulee toimia varovaisesti hoitaessaan laajaa sädehoitoa aiemmin saaneita potilaita (eli > 25 % luuytimestä säteilytetty ja 6 viikon sisällä ennen irinotekaanihoidon aloittamista). Tämän potilasryhmän kohdalla annostusta on mahdollisesti säädettävä (ks. kohta 4.2).

Sydämen toimintahäiriöt

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

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

Verisuonisairaudet

Irinotekaanin on harvoin liitetty tromboembolisiin kohtauksiin (keuhkoembolia, laskimotukos ja valtimotromboembolia) potilailla, joilla on havaittu monia riskitekijöitä taustalla olevan neoplasman lisäksi.

Muut

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, ja miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja naisten 1 kuukausi ja miesten 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

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

Sorbitoli

Potilaita, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa hoitaa tällä lääkkeellä, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jokaisesta potilaasta on otettava yksityiskohtainen historia HFI-oireista ennen tämän lääkkeen antamista.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annoksessa ja on periaatteessa natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheinen samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.3)

- Mäkikuisma:

alentaa irinotekaanin aktiivisen metaboliitin SN-38:n plasmatasoja. Eräässä pienessä farmakokineettisessä tutkimuksessa (n=5), jossa annettiin samanaikaisesti 350 mg/m² irinotekaania ja 900 mg mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), havaittiin 42 %:n aleneminen

irinotekaanin aktiivisen metaboliitin, SN-38, plasmakonsentraatiossa. Tämän vuoksi mäkikuismaa ei tule annostella samanaikaisesti irinotekaanin kanssa (ks. kohta 4.3).

- Elävät heikennetyt rokotteet (esim. keltakuumerokote): mahdollisesti kuolemaan johtavan yleisreaktion riski rokotteista. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen irinotekaanihoidon aikana ja 6 kuukautta kemoterapian päättymisen jälkeen. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille voi olla heikentynyt.

Samanaikainen käyttö, jota ei suositella (ks. kohta 4.4)

Irinotekaanin samanaikainen anto voimakkaiden sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) estäjien tai induktorien kanssa voi muuttaa irinotekaanin metaboliaa, ja sitä tulisi välttää (ks. kohta 4.4):

- Vahvat CYP3A4- ja/tai UGT1A1-indusoivat lääkkeet: (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini tai apalutamidi): irinotekaanin-, SN-38- ja SN-38-glukuronidialtistuksen ja farmakodynaamisten vaikutusten vähenemisen riski. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että samanaikainen CYP3A4-entsyymien indusoivien lääkkeiden kuten antikonvulsanttien anto aiheuttaa altistuksen vähenemistä irinotekaanille ja SN-38:lle ja SN-38 glukuronidille sekä farmakodynaamisen vaikutuksen vähenemistä. Nämä antikonvulsanttien aiheuttamat vaikutukset todettiin S38:n ja SN-38G:n AUC:n pienenemisenä 50 % tai enemmän. Lisäksi CYP3A4-entsyymien induktio lisää sekä glukuronidaatiota että sappieritystä, ja nämä vaikutukset saattavat osaltaan merkittävästi vähentää altistusta irinotekaanille ja sen metaboliiteille. -Fenytoiini: Kouristusten riski voi suurentua. Sytotoksinen lääkeaine voi heikentää fenytoiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta.
- Voimakkaat CYP3A4-estäjät: (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, proteaasin estäjät, klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini): Eräs tutkimus osoitti, että ketokonatsolin samanaikainen anto laskee pääasiallisesti oksidatiivisen metaboliitin APC:n AUC:ta 87 % ja nosti SN-38:n AUC:ta 109 % verrattuna irinotekaanin antoon yksinään.
- UGT1A1-estäjät: (esim. atatsanaviiri, ketokonatsoli, regorafenibi): saattavat lisätä systeemistä altistumista irinotekaanin aktiiviselle metaboliitille SN-38:lle. Lääkäreiden tulee huomioida tämä, jos yhdistelmän käyttöä ei voi välttää.
- Muut CYP3A4-estäjät: (esim. kritsotiniibi, idelalisibi): irinotekaanitoksisuuden lisääntyminen johtuen kritsotiniinin tai idelalisibin aiheuttamasta irinotekaanimetabolian vähenemisestä.

Käyttöä koskevat varoitukset

- K-vitamiinin antagonistit: lisääntynyt verenvuodon ja tromboottisten tapahtumien riski kasvainsairauksissa. Jos K-vitamiinin antagonistien käyttö on indikoitu, INR-arvon (kansainvälinen normalisoitu suhde) seuranta on pakollista.

Samanaikaista käyttöä harkittava

- Immunodepressantit (esim. siklosporiini, takrolimuusi): liiallinen immunosuppressio, johon liittyy lymfoproliferaation riski.
- Neuromuskulaariset salpaajat: irinotekaanin ja neuromuskulaaristen salpaajien välistä yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois. Koska irinotekaanilla on antikoliiniesteraasiaktiivisuutta, lääkkeet, joilla on antikoliiniesteraasiaktiivisuutta, voivat pidentää suksametonin hermolihaskalpausten kestoa ja antagonisoida ei-depolarisoivien aineiden hermolihaskalpausta.

Muut yhdistelmät

- 5-fluorourasiili/fooliinihappo: samanaikainen 5-fluorourasiilin/fooliinihapon antaminen yhdistelmähoidossa ei muuta irinotekaanin farmakokinetiikkaa.
- Bevasitsumabi:

erityisen kahden lääkeaineen yhteisvaikutustutkimuksen tuloksena ei havaittu bevasitsumabilla merkittäviä vaikutuksia irinotekaanin farmakokinetiikkaan ja sen aktiiviseen metaboliittiin SN-38:aan. Tämä ei kuitenkaan sulje pois mitään toksisuuden lisäämistä kyseisten lääkeaineiden farmakologisten ominaisuuksien takia.

- **Setuksimabi:**
ei ole todisteita siitä, että setuksimabi vaikuttaisi irinotekaanin turvallisuusprofiiliin tai toisin päin.
- **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/ miesten ja naisten ehkäisy

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

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja irinotekaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Irinotekaanin on osoitettu olevan alkio- ja teratogeeninen eläimillä. Siksi, eläinkokeiden ja irinotekaanin vaikutusmekanismin vuoksi irinotekaanin ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottomasti välttämätöntä.

Imetys

Imettävien rottien maidossa on havaittu 14C-irinotekaanin. Ei tiedetä, erittyykö irinotekaanin ihmisen rintamaitoon. Tästä syystä imeväisten haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi imetys on lopetettava 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 koneiden käyttökykyyn

Irinotekaanilla voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita tulee varoittaa huimauksen tai näköhäiriöiden mahdollisuudesta 24 tunnin sisällä irinotekaanin annostelun jälkeen ja heitä tulee neuvota pidättäytymään autolla ajosta ja koneiden käytöstä, jos näitä oireita ilmaantuu.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Haittavaikutustietoja on kerätty laajasti metastasoituneen kolorektaalisyövän tutkimuksista ja esiintyvyydet esitetään seuraavassa. Muiden käyttöaiheiden haittavaikutusten odotetaan olevan kolorektaalisyöpää vastaavia.

Yleisimpiä ($\geq 1/10$) irinotekaanin annosta rajoittavia haittavaikutuksia ovat viivästynyt ripuli (esiintyy yli 24 tunnin kuluttua annosta) ja verioireet kuten neutropenia, anemia ja trombosytopenia.

Neutropenia on annosta rajoittava toksinen vaikutus. Neutropenian havaittiin olevan palautuvan eikä kertyvän, mediaaniaika nadiiriin oli 8 päivää riippumatta siitä, annettiinko monoterapiaa vai yhdistelmähoitoa.

Hyvin yleisesti havaittiin vaikeaa ohimenevää akuuttia kolinergistä oireyhtymää.

Pääoireina pidetään varhaista ripulia ja muita oireita, kuten vatsakipu, hikoilu, mioosi ja lisääntynyt syljeneritys, joita ilmenee irinotekaani-infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa siitä. Nämä oireet katoavat atropiinin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Yksilääkehoito

Seuraavia haittavaikutuksia, joiden katsotaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän irinotekaaniin antoon, on ilmoitettu 765 potilaalta suositellulla 350 mg/m² annoksella yksilääkehoitona. Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on määritelty 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).

Irinotekaaniin monoterapian raportoimat haittavaikutukset (350 mg/m² 3 viikon välein)		
Elinjärjestelmän MedDRA-luokitus	Esiintyvyyden luokka	Ensimmäinen nimitys
Infektiot ja tartunnat	Yleinen	Infektio
Veri- ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia
	Hyvin yleinen	Anemia
	Yleinen	Trombosytopenia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Hyvin yleinen	Kolinerginen oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Hyvin yleinen	Oksentelu
	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Hyvin yleinen	Vatsakipu
	Yleinen	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Alopesia (korjaantuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Limakalvotulehdus
	Hyvin yleinen	Kuume
	Hyvin yleinen	Astenia
Tutkimukset	Yleinen	Kohonnut veren kreatiniini
	Yleinen	Transaminaasit (ALAT ja ASAT) kohonneet
	Yleinen	Veren bilirubiinin nousu
	Yleinen	Veren alkaalifosfataasin nousu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset (yksilääkehoito)

- vaikeaa ripulia esiintyi 20 %:lla potilaista, jotka noudattivat ripulin hoitosuosituksia. Vaikeaa ripulia todettiin 14 %:lla arvioitavissa olevista hoitokerroista. Aika ensimmäisen ripuliulosteen ilmaantumiseen oli 5 päivää (mediaani) irinotekaani-infuusiosta
- pahoinvointi ja oksentelu olivat vaikeita noin 10 %:lla antiemeeteillä hoidetuista potilaista
- ummetusta on havaittu alle 10 %:lla potilaista
- neutropeniaa ilmeni 78,7 %:lla potilaista ja se oli vaikeaa (neutrofiliarvo < 500 solua/mm³) 22,6 %:lla potilaista. Arvioitavissa olevista hoitokerroista 18 %:ssa neutrofiliarvo oli alle 1000/mm³ ja 7,6 %:ssa <500/mm³. Täydellinen korjaantuminen tapahtui yleensä 22 päivän sisällä
- kuumetta vaikean neutropenian yhteydessä ilmoitettiin 6,2 %:lla potilaista ja 1,7 %:ssa hoitokerroista
- infektiopisodeja esiintyi noin 10,3 %:lla potilaista (2,5 %:ssa hoitokerroista). Nämä liittyivät vaikeaan neutropeniaan noin 5,3 %:lla potilaista (1,1 %:ssa hoitokerroista) ja johtivat kuolemaan kahdessa tapauksessa

- anemiamia ilmoitettiin 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) todettiin 7,4 %:lla potilaista ja 1,8 %:ssa hoitokerroista. Trombosyyttien määrä ≤50 000 solua/mm³ todettiin 0,9 %:lla potilaista ja 0,2 %:ssa hoitokerroista. Lähes kaikilla potilailla arvot normalisoituivat 22. vuorokauteen mennessä
- akuutti kolinerginen oireyhtymä: Vaikea ohimenevä akuutti kolinerginen oireyhtymä todettiin 9 %:lla potilaista yksilääkehoidossa
- astenia oli vaikea alle 10 %:lla potilaista yksilääkehoidossa. Kausaalisuhdetta irinotekaaniin kanssa ei ole selkeästi osoitettu
- kuume ilman infektiota ja samanaikaista vaikeaa neutropeniaa ilmeni 12 %:lla potilaista yksilääkehoidossa
- laboratorikokeet: Transaminaasien, alkalisen fosfataasin tai bilirubiinin pitoisuudessa seerumissa havaittiin ohimenevää ja lievää tai kohtalaista nousua 9,2 %:lla, 8,1 %:lla ja 1,8 %:lla potilaista ilman progressiivista maksametastaasia. Seerumin kreatiniinipitoisuuden ohimenevää ja lievää tai kohtalaista nousua havaittiin 7,3 %:lla potilaista.

Yhdistelmähoito

Tässä osassa selostetut haittavaikutukset koskevat irinotekaania.

Ei ole todisteita siitä, että setuksimabi vaikuttaisin irinotekaaniin turvallisuusprofiiliin tai toisin päin. Setuksimabin kanssa käytettynä raportoidut haittavaikutukset olivat setuksimabin kanssa odotettavissa olevia (kuten aknen tyyppinen ihottuma 88 %). Katso irinotekaaniin ja setuksimabin yhdistelmähoidon haittavaikutukset myös kummankin lääkevalmisteen valmisteyhteenvetoista.

Potilailla, joita hoidettiin kapesitabiiniin ja irinotekaaniin kanssa, on raportoitu kapesitabiiniin monoterapian haittavaikutuksien lisäksi muita haittavaikutuksia tai samoja haittavaikutuksia korkeammassa esiintyvyyssryhmässä kapesitabiiniin monoterapiaan verrattuna seuraavasti: *Hyvin yleiset, kaikkien asteiden lääkehaittavaikutukset*: tromboosi/embolia; *Yleiset, kaikkien asteiden lääkehaittavaikutukset*: yliherkkyysreaktio, sydänlihasiskemia/infarkti; *Melko yleiset, asteen 3 tai 4 lääkehaittavaikutukset*: kuumeinen neutropenia. Katso täydelliset tiedot kapesitabiiniin haittavaikutuksista sen valmisteyhteenvedosta.

Kapesitabiinilla yhdessä irinotekaaniin ja bevasitsumabin kanssa hoidetuilla potilailla on raportoitu kapesitabiiniin yksilääkehoidon haittavaikutuksien lisäksi muita asteen 3 ja 4 haittavaikutuksia tai samoja haittavaikutuksia korkeammassa esiintyvyyssryhmässä kapesitabiiniin yksilääkehoitoon verrattuna seuraavasti: *Yleiset, asteen 3 tai 4 lääkehaittavaikutukset*: neutropenia, tromboosi/embolia, hypertensio ja sydänlihasiskemia/infarkti. Täydelliset tiedot kapesitabiiniin ja bevasitsumabin haittavaikutuksista ilmenevät niiden valmisteyhteenvetoista.

Asteen 3 hypertensio oli tärkein merkittävistä riskeistä lisättäessä bevasitsumabia irinotekaani/5-FU/FA-bolukseen. Lisäksi todettiin pieni asteiden 3/4 solunsalpaajahaittavaikutuksiin lukeutuvan ripulin ja leukopenian lisääntyminen verrattaessa tätä hoitoa vain irinotekaani/5-FU/FA-bolusta saaviin potilaisiin. Muita tietoja haittavaikutuksista yhdessä bevasitsumabin kanssa on sen valmisteyhteenvedossa.

Irinotekaania on tutkittu yhdessä 5-FU:n ja FA:n kanssa metastaattisen kolorektaalisyövän hoidossa.

Kliinisistä tutkimuksista saadut haittavaikutuksia koskevat turvallisuustiedot osoittavat hyvin yleisesti havaittuja NCI-asteen 3 ja 4 mahdollisesti tai todennäköisesti liittyviä haittavaikutuksia MedDRA-järjestelmän elinluokissa veri ja imukudokset, ruoansulatuselimistö sekä iho ja ihonalainen kudus.

Seuraavia haittavaikutuksia pidetään mahdollisesti tai todennäköisesti irinotekaaniin antamiseen liittyvinä, ja niitä on raportoitu 145:ltä potilaalta irinotekaaniin yhdistelmähoidossa 5FU/FA:lla 2 viikon välein suositellulla annoksella 180 mg/m².

Irinote kaanin yhdistelmähoidosta raportoidut hättävähäikutukset (180 mg/m² 2 viikon välein)		
Elinjärjestelmän MedDRA-luokitus	Esiintyvyyshluokka	Ensisijainen nimitys
Infektiot ja tartunnat	Yleinen	Infektio
Veri- ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia
	Hyvin yleinen	Neutropenia
	Hyvin yleinen	Anemia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Hyvin yleinen	Kolinerginen oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Hyvin yleinen	Oksentelu
	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Vatsakipu
	Yleinen	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Alopesia (korjaantuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat hättät	Hyvin yleinen	Limakalvotulehdus
	Hyvin yleinen	Astenia
	Yleinen	Kuume
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Transaminaasit (ALAT ja ASAT) kohonneet
	Hyvin yleinen	Veren bilirubiinin nousu
	Hyvin yleinen	Veren alkaalifosfataasin nousu

Valikoitujen hättävähäikutusten kuvaukset (yhdistelmähoito)

- vaikeaa ripulia havaittiin 13,1 %:lla potilaista, jotka noudattivat ripulin hoitosuosituksia. Arvioiduissa hoitajaksoissa 3,9 %:lla ilmeni vaikeaa ripulia
- vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua havaittiin harvemmin (2,1 %:lla ja 2,8 %:lla potilaista samassa järjestyksessä)
- Irinotekaaniin ja/tai loperamidiin liittyvää ummetusta havaittiin 3,4 %:lla potilaita
- neutropeniaa on havaittu 82,5 %:lla potilaita ja se oli vaikeaa (neutrofiiliarvo < 500 solua/mm³) 9,8 %:lla potilaita. Arvioiduissa olevista hoitokerroista 67,3 %:ssa neutrofiiliarvo oli alle 1 000 solua/mm³ mukana lukien 2,7 % jossa neutrofiiliarvo oli < 500 solua/mm³. Täydellinen korjaantuminen tapahtui yleensä 7–8 päivän aikana
- kuumetta vaikean neutropenian yhteydessä ilmoitettiin 3,4 %:lla potilaista ja 0,9 %:ssa hoitokerroista
- infektiopisodeja esiintyi noin 2 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitokerroista). Nämä liittyivät vaikeaan neutropeniaan noin 2,1 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitokerroista) ja johtivat kuolemaan yhdessä tapauksessa
- anemiaa raportoitiin 97,2 %:lla potilaista (2,1 % hemoglobiiniarvolla < 8 g/dl)
- trombosytopeniaa (< 100 000 solua/mm³) havaittiin 32,6 %:lla potilaista ja 21,8 %:ssa hoitajaksoja. Vaikeaa trombosytopeniaa (< 50 000 solua/mm³) ei havaittu
- akuutti kolinerginen oireyhtymä
Vaikea ohimenevä akuutti kolinerginen oireyhtymä todettiin 1,4 %:lla yhdistelmähoidossa olleista potilaista
- astenia oli vaikea alle 6,2 %:lla yhdistelmähoidossa olleita potilaista. Kausaalisuhdetta irinotekaaniin kanssa ei ole selkeästi osoitettu
- kuumetta ilman infektiota ja samanaikaista vaikeaa neutropeniaa ilmeni 6,2 %:lla yhdistelmähoidossa olleita potilaista
- laboratoriotulokset
Joko SGPT:n, SGOT:n, alkalisen fosfataasin tai bilirubiinin ohimeneviä seerumitasoja (asteet 1 ja 2) havaittiin vastaavasti 15 %:lla, 11 %:lla, 11 %:lla ja 10 %:lla potilaista ilman etenevää

maksametastaasia. Ohimeneviä asteen 3 haittavaikutuksia havaittiin 0 %:lla, 0 %:lla, 0 %:lla ja 1 %:lla potilaista samassa järjestyksessä. Astetta 4 ei havaittu

- kohonnutta amylaasia ja/tai lipaasia havaittiin hyvin harvoin
- harvinaisia hypokalemia- ja hyponatremiatapauksia on raportoitu pääasiassa ripuliin ja oksenteluun liittyen.

Muita viikoittaisen irinotekaaniannoksen kliinisissä tutkimuksissa raportoituja haittavaikutuksia
Irinotekaaniin kliinisissä tutkimuksissa on lisäksi raportoitu seuraavista lääkeaineeseen liittyvistä oireista: kipu, sepsis, peräsuolen toimintahäiriö, GI-candica-infektio, hypomagnesemia, ihottuma, ihomuutoksia, poikkeava askellus, sekavuus, päänsärky, synkopee, punastelu, bradykardia, virtsatietulehdus, rintakipu, kohonnut GGTP, ekstrasavaatio, tuumorilyysioireyhtymä, sydän- ja verisuonisairauksia (rasitusrintakipu, sydänpysähdys, sydäninfarkti, sydänlihasiskemia, ääreisverisuonisairaus, verisuonisairaus) ja tromboembolisia tapahtumia (valtimotromboosi, aivoinfarkti, aivohalvaus, syvälaskimotulehdus, perifeerinen embolia, keuhkoembolia, tromboflebiitti, tromboosi ja äkkikuolema) (ks. kohta 4.4).

Tuotevalvonta

Tuotevalvonnasta ei ole tiedossa esiintyvyytödennäköisyyksiä (ei voida arvioida saatavilla olevista tiedoista).

Elinjärjestelmän MedDRA-luokitus	Ensisijainen nimitys
Infektiot ja tartunnat	<ul style="list-style-type: none"> - Pseudomembranoottinen suolitulehdus, joka on dokumentoitu bakteriologisesti (<i>Clostridium difficile</i>) - Sepsis - Sieni-infektiot* - Virusinfektiot†
Veri ja imukudos	<ul style="list-style-type: none"> - Trombosytopenia verihutaleiden vasta-aineilla
Immuunijärjestelmä	<ul style="list-style-type: none"> - Yliherkkyys - Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<ul style="list-style-type: none"> - Nestehukka (ripulin ja oksentelun vuoksi) - Hypovolemia
Hermosto	<ul style="list-style-type: none"> - Yleisesti luonteeltaan ohimeneviä puhehäiriöitä, joissakin tapauksissa oireiden aiheuttajaksi katsottiin irinotekaaniin antamisen aikana tai pian sen jälkeen havaittu kolinerginen oireyhtymä. - Puutuminen - Tahattomat lihassupistukset
Sydämen toimintahäiriöt	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertensio (infusion aikana tai sen jälkeen) - Sydämen verenkiertohäiriö‡
Verisuonisairaudet	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotensio‡
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsinahäiriöt	<ul style="list-style-type: none"> - Interstitiaalinen keuhkosairaus, joka esiintyy keuhkojen infiltraationa, on harvinainen irinotekaanihoidon aikana; varhaisia vaikutuksia, kuten hengenahdistusta, on raportoitu (ks. kohta 4.4). - Hengenahdistus (ks. kohta 4.4)

	<ul style="list-style-type: none"> - Hikka
Ruoansulatuselimistö	<ul style="list-style-type: none"> - Suolitukos - Suolentukkeuma: tapauksia on raportoitu myös ilman edeltävää koliittia. - Megakoolon - Mahasuolikanavan verenvuoto - Koliitti: joissain tapauksissa koliitin komplikaationa havaittiin vatsahaavaa, verenvuotoa, suolitukkeumaa tai infektiota. - Umpisuolitulehdus - Iskeeminen koliitti - Haavainen paksusuolitulehdus - Oireelliset tai oireettomat kohonneet haimaentsyymit - Suolen puhkeaminen
Maksa ja sappi	<ul style="list-style-type: none"> - Steatohepatiitti - Hepaattinen steatoosi
Iho ja ihonalainen kudος	<ul style="list-style-type: none"> - Ihoreaktiot
Luusto, lihakset ja sidekudos	<ul style="list-style-type: none"> - Krampit
Munuaiset ja virtsatiet	<ul style="list-style-type: none"> - Munuaisten toiminnan heikkenemistä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu yleisesti infektion saaneilla potilailla ja/tai joiden verimäärä on vähentynyt gastrointestinaalisesta myrkytystilasta johtuen.[‡] - Munuaisten vajaatoiminta[‡]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<ul style="list-style-type: none"> - Infuusiokohdan reaktiot
Tutkimukset	<ul style="list-style-type: none"> - Kohonnut amylaasi - Kohonnut lipaasi - Hypokalemia - Hyponatremia, pääosin ripuliin ja oksenteluun liittyen - Transaminaasiarvojen (eli AST ja ALT) kohoamista ilman etenevää metastaasia maksassa on raportoitu hyvin harvoin.
<p>* esim. Pneumocystis jirovecii -keuhkokuume, bronkopulmonaarinen aspergilloosi, systeeminen candida.</p> <p>† esim. Herpes zoster, influenssa, hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen, sytomegaloviruksen koliitti.</p> <p>‡ Harvinaisissa tapauksissa munuaisten vajaatoimintaa, kohonnutta verenpainetta ja sydämen verenkiertohäiriötä on todettu potilailla sepsiksen taikka ripuliin ja/tai oksenteluun tai liittyvän nestehukan jälkeen.</p>	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Irinotekaanille ei tiedetä olevan antidoottia. Tukihoidolla tulisi estää ripulista johtuva kuivuminen ja hoitaa mahdolliset tulehdukselliset komplikaatiot.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Kokeelliset tiedot

Irinotekaani on puolisyntheettinen kamptotekiinin johdos. Se on antineoplastinen aine, joka toimii DNA:n topoisomeraasi I:n spesifisenä estäjänä. Se metaboloituu karboksyylieстераasin vaikutuksesta useimmissa kudoksissa SN-38:ksi, jonka on todettu olevan aktiivisempi kuin irinotekaani puhdistetussa topoisomeraasi I:ssä ja irinotekaaania sytotoksisempi useilla hiiren ja ihmisen kasvainsolulinjoilla. DNA:n topoisomeraasi I:n estäminen irinotekaanilla tai SN-38:lla indusoi yhden nauhan DNA-vaurioita, jotka estävät DNA:n kopioitumista haarautumalla ja ovat vastuussa sytotoksisuudesta. Tämä sytotoksinen vaikutus on todettu ajasta riippuvaksi ja spesifiseksi S-faasille.

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

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

Irinotekaanin antituumorivaikutuksen lisäksi irinotekaanin tärkein farmakologinen vaikutus on asetyylikoliiniesterasaasin esto.

Kliiniset tiedot

Yhdistelmähoito metastasoituneen kolorektaalisyövän ensimmäisen linjan hoitona

Yhdistelmähoito foliinihapon ja 5-fluorourasiilin kanssa

Vaiheen III tutkimus suoritettiin 385 aiemmin hoitamattomalla metastaatteisella kolorektaalisyöpäpotilaalla, joita hoidettiin joko kahden viikon välein (ks. kohta 4.2) tai viikoittain. Kahden viikon välein tapahtuvassa annostelussa ensimmäisenä päivänä annettiin ensin irinotekaaia 180 mg/m² kahden viikon välein ja sen jälkeen infuusiona foliinihappoa (200 mg/m² kahden tunnin laskimoinfuusiona) ja 5-fluorourasiilia (400 mg/m² laskimoboluksena ja sen jälkeen 600 mg/m² 22 tunnin laskimoinfuusiona). Toisena päivänä foliinihappoa ja 5-fluorourasiilia annettiin samaa annosta ja antotapaa käyttäen. Viikoittaisella annostuksella annettiin irinotekaaia annoksella 80 mg/m² ja sen

jälkeen foliinihappoa (500 mg/m² 2 tunnin infuusiona suoneen) ja 5-fluorourasiilia (2300 mg/m² 24-tunnin infuusiona suoneen) 6 viikon ajan.

Yhdistelmähoitotutkimuksessa, jossa käytettiin kahta edellä kuvattua hoitotapaa, irinotekaaniin tehokkuutta evaluoitiin 198 potilaalla:

	Yhdistetty hoito (n=198)		Viikoittainen annostus (n=50)		Annostus 2 viikon välein (n=148)	
	irinotekaani +5FU/FA	5FU/FA	irinotekaani +5FU/FA	5FU/FA	irinotekaani +5FU/FA	5FU/FA
Vasteprosentti (%)	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	

5FU: 5-fluorourasiili

FA: foliinihappo

NS: Ei merkitsevä

*: Tutkimussuunnitelman mukainen analyysi

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

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

Elämänlaatua arvioitiin tässä vaiheen III tutkimuksessa EORTC QLQ-C30 -kyselylomakkeen avulla. Selkeään huononemiseen kulunut aika oli jatkuvasti pidempi irinotekaaniyhdistelemää saavien ryhmässä osoittaen, että irinotekaani oli yhdistelmähoitossa tehokas elämänlaadun kärsimättä.

Yhdistelmähoito bevasitumabin kanssa

Vaiheen III satunnaistetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin bevasitumabin ja irinotekaani/5-FU/FA:n yhteiskäyttöä ensilinjan hoitona metastasoituneessa paksusuoli- tai peräsuolikarsinoomassa (tutkimus AVF2107g). Bevasitumabin lisääminen irinotekaani/5FU/FA-yhdistelmään paransi kokonaiseloonjäämistä tilastollisesti merkitsevästi. Kliininen hyöty, jota mitattiin kokonaiseloonjäämisenä, todettiin kaikissa ennalta määritellyissä potilaiden alaryhmissä, mukaan lukien ne, joissa potilaat oli määritelty iän, sukupuolen, toimintakyvyn asteen, primaarikasvaimen sijainnin, affisioituneiden elinten lukumäärän ja metastasoituneen taudin keston suhteen. Katso myös bevasitumabin valmisteyhteenveto. Seuraavassa taulukossa on yhteenveto AVF2107g-tutkimuksen tehoa koskeneista tuloksista.

AVF2107g		
	<u>Hoitohaara 1</u>	<u>Hoitohaara 2</u>
	<u>irinotekaani/5FU/FA + lumelääke</u>	<u>irinotekaani/5FU/FA + bevasitumabi^a</u>
Potilaiden lukumäärä	411	402
Kokonaiseloonjääminen		
Mediaaniaika (kk)	15,6	20,3
95 %:n luottamusväli	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Riskisuhde ^b		0,660
p-arvo		0,00004
Taudin etenemisestä vapaa eloonjääminen		
Mediaaniaika (kk)	6,2	10,6
Riskisuhde		0,54
p-arvo		< 0,0001
Kokonaisvaste		
Osuus (%)	34,8	44,8
95 %:n luottamusväli	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-arvo		0,0036
Vasteen kesto		
Mediaaniaika (kk)	7,1	10,4
25–75-persentili (kk)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg joka toinen viikko

^bSuhteessa 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 samaa kemoterapiaa ilman setuksimabia (599 potilasta) potilailla, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin hoitoa metastaattiseen sairauteen. Niiden potilaiden, joiden kasvain ilmensi villityypin KRAS-geeniä, osuus oli 64 % siitä potilasryhmästä, jonka KRAS-tila voitiin määrittää.

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

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

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

Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa

Satunnaistetusta, kontrolloidusta vaiheen III tutkimuksesta (CAIRO) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 1000 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein) ja irinotekaanin yhdistelmän käyttöä metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden ensilinjan hoitona. 820 potilasta satunnaistettiin saamaan joko jaksottaista hoitoa (n=410) tai yhdistelmähoitoa (n=410). Potilaat saivat jaksottaisessa hoito-ohjelmassa ensilinjan hoitona kapesitabiinia (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), toisen linjan hoitona irinotekaaania (350 mg/m² päivänä 1) ja kolmannen linjan hoitona kapesitabiinin (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmää. Yhdistelmähoito koostui ensilinjan hoitona käytetystä kapesitabiinin (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja irinotekaanin (250 mg/m² päivänä 1) yhdistelmästä (XELIRI) ja toisen linjan hoitona annetusta kapesitabiinin (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmästä. Kaikkia hoitosyklejä annettiin kolmen viikon välein. Hoitoaikkeen mukaisen ryhmän ensilinjan hoidossa taudista vapaan eloonjäämisen mediaani oli kapesitabiinin monoterapiassa 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), irinotekaanin ja bevasitumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 115:tä satunnaistettua potilasta hoidettiin kapesitabiinin, irinotekaanin (XELIRI) ja bevasitumabin yhdistelmällä: kapesitabiini (800 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko), irinotekaani (200 mg/m² 30 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja bevasitumabi (7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Yhteensä 118 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa kapesitabiinin, oksaliplatiinin ja bevasitumabin yhdistelmällä: kapesitabiini (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa, jota seuraa 7 vuorokauden tauko), oksaliplatiini (130 mg/m² kahden tunnin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja bevasitumabi (7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Intent-to-treat-ryhmän taudista vapaa eloonjääminen oli kuuden kuukauden hoidon jälkeen 80 % (XELIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmä) verrattuna 74 %:iin (XELOX-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmä). Kokonaisvaste (täydellinen vaste ja osittainen vaste) oli 45 % (XELOX-

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

Metastaattisen kolorektaalikarsinooman toisen linjan monoterapia

II/III vaiheen kliinisiä tutkimuksia suoritettiin 3 viikon välein annettavalla annostuksella yli 980:llä metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavalla potilaalla, joilla aiempi 5-FU-hoito oli epäonnistunut. Irinotekaaniin tehoa arvioitiin 765 potilaalla, joilla oli dokumentoitua etenemistä 5-FU-hoidossa tutkimukseen otettaessa.

	Faasi III					
	irinotekaani vs. tukihoido			irinotekaani vs. 5FU		
	irinotekaani n=183	Tukihoido n=90	p-arvot	irinotekaani n=127	5FU n=129	p-arvot
Eteneminen Vapaa eloonjäänti 6 kuukauden kuluttua (%)	-	-		33,5 *	26,7	p = 0,03
Eloojäänti 12 kuukauden kuluttua (%)	36,2 *	13,8	p = 0,0001	44,8 *	32,4	p = 0,0351
Eloojäänti (mediaani, kk)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

-: Ei sovelleta

*: Tilastollisesti merkityksellinen ero

Vaiheen II tutkimus suoritettiin 455 potilaalla 3 viikon välein annettavalla annostuksella ja niissä etenemätön eloonjäänti 6 kuukauden jälkeen oli 30 % ja mediaanieloonjäänti oli 9 kuukautta. Mediaaniaika etenemiseen oli 18 viikkoa.

Lisäksi vertailemattomia vaiheen II tutkimuksia suoritettiin 304 potilaalla, joita hoidettiin viikoittaisella annostuksella 125 mg/m² annettuna suonensisäisenä infuusiona 90 minuutin aikana 4 peräkkäisenä viikkona, jota seurasi 2 viikon lepo. Näissä tutkimuksissa mediaaniaika etenemiseen oli 17 viikkoa ja mediaani eloonjääminen oli 10 kuukautta. Samanlainen turvallisuusprofiili on havaittu viikoittaisella annostuksella 193 potilaalla aloitusannoksella 125 mg/m², verrattuna 3 viikon välein annettavaan annostukseen. Ensimmäisen vetisen ulosteen esiintymisen mediaaniaika oli 11. päivänä.

Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa irinotekaania sisältäneen solunsalpaajahoidon epäonnistuttua
Setuksimabin ja irinotekaaniin yhdistelmähoitoon tehoa on tutkittu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa. Yhdistelmähoitoa annettiin yhteensä 356 potilaalle, joilla oli epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR) ilmentävä metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja joiden irinotekaania sisältänyt solunsalpaajahoido oli äskettäin epäonnistunut. Lisäksi potilaiden Karnofsky-toimintakykyasteet olivat vähintään 60, mutta useimpien Karnofsky-toimintakykyasteet olivat ≥ 80.

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

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

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto näiden tutkimusten tehoa koskevista tuloksista:

Tutkimus	N	ORR		DCR		PFS (kk)		OS (kk)	
		n (%)	95 %:n luottamusväli	n (%)	95 %:n luottamusväli	Mediaani	95 %:n luottamusväli	Mediaani	95 %:n luottamusväli

Setuksimabi + irinotekaani									
EMR 62 202-007	21 8	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
IMCLC P02 -9923	13 8	21 (15, 2)	9,7; 22,3	84 (60, 9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Setuksimabi									
EMR 62 202-007	11 1	12 (10, 8)	5,7; 18,1	36 (32, 4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Infuusion lopussa suositellulla 350 mg:n/m² annoksella irinotekaatin huippuplasmapitoisuuden keskiarvo oli 7,7 µg/ml ja SN-38:n 56 ng/ml, aikakäyrän alla olevan pinta-alan (AUC) keskiarvot olivat irinotekaatin osalta 34 µg.h/ml ja SN-38:n osalta 451 ng.h/ml. SN-38:n farmakokineettisten parametrien vaihtelevuus potilaasta toiseen on yleensä suurta.

Jakautuminen

Vaiheen I tutkimuksessa, jossa 60 potilasta sai 30 minuutin infuusion suoneen annoksella 100–750 mg/m² kolmen viikon välein, jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}): 157 l/m². *In vitro*, irinotekaatin plasmaproteiiniin sitoutuminen oli noin 65 % ja SN-38:n 95 %.

Biotransformaatio

14C-merkityllä lääkeaineella suoritettujen massatasapainon ja aineenvaihdunnan tutkimukset osoittavat, että yli 50 % suonensisäisesti annettua irinotekaaniannoksesta poistuu muuttumattomana lääkeaineena, 33 % ulosteissa pääosin sappinesteen kautta ja 22 % virtsassa.

Kaksi metabolista reittiä vastaavat kumpikin vähintään 12 % annoksesta:

- Karboksiesteraasin hydrolyysi aktiiviseksi metaboliitiksi SN-38, joka poistuu pääosin glukuronidaatiolla ja edelleen sapen ja munuaisten poistuman kautta (alle 0,5 % irinotekaaniannoksesta). SN-38-glukuronidi todennäköisesti hydrolysoituu edelleen suolistossa
- Sytokromi P450 3A:n entsyymiriippuvainen oksidaatio, josta johtuu ulomman piperidiinirenkaan avautuminen APC-yhdisteen (aminopentanoinihapon johdannainen) ja NPC (pääamiinijohdannainen) muodostumisen yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Muuttumaton irinotekaani on merkittävin aineosa plasmassa, seuraavaksi merkittävimpiä ovat APC, SN-38-glukuronidi ja SN-38. Vain SN-38:lla on merkittävää sytotoksista aktiivisuutta.

Eliminaatio

Vaiheen I tutkimuksessa, jossa 60 potilasta sai 30 minuutin infuusion suoneen annoksella 100–750 mg/m² kolmen viikon välein, irinotekaanilla osoitettiin olevan kaksivaiheinen tai kolmivaiheinen eliminaatioprofiili. Plasman puhdistuman keskiarvo oli 15 l/h/m². Plasman puoliintumisaajan keskiarvo kolmivaiheisen mallin ensimmäisessä vaiheessa oli 12 minuuttia, toisessa vaiheessa 2,5 tuntia ja viimeisessä vaiheessa puoliintumisaika oli 14,2 tuntia. SN-38:lla ilmeni kaksivaiheinen eliminaatioprofiili ja lopullisen eliminaation puoliintumisaajan keskiarvo oli 13,8 tuntia.

Irinotekaanin puhdistuma vähenee noin 40 % potilailla, joilla on bilirubinemia arvoltaan 1,5–3 kertaa normaalin yläraja. Näillä potilailla 200 mg/m² irinotekaaniannos johtaa plasmassa lääkeaineen altistukseen, joka on havaittavissa annoksella 350 mg/m² syöpäpotilailla, joiden maksa-arvot ovat normaalit.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irinotekaanin farmakokineettinen analyysi potilasryhmästä on suoritettu 148 metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavalla potilaalla, joita hoidettiin eri annosteluajoin ja annoksin vaiheen II tutkimuksissa. Kolmen tilan mallilla arvioidut farmakokineettiset parametrit olivat vaiheen I tutkimuksissa havaittuja vastaavat. Kaikissa tutkimuksissa on osoitettu irinotekaanin (CPT-11) ja SN-38:n altistumisen lisääntyvän suhteessa CPT-11:n annokseen; niiden farmakokinetiikka on riippumaton aiemmista hoitokajoista ja annosteluaikataulusta.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset tiedot

Merkittävimpien irinotekaanihoidossa tavattujen myrkyllisyyksien (esim. leukoneutropenia ja ripuli) voimakkuus liittyi pääälääkeaineelle ja metaboliitille SN-38 altistumiseen (AUC-arvoon). Merkittäviä korrelaatioita havaittiin hematologisen myrkyllisyyden (valkosolujen ja neutrofiilien väheneminen nadiirissa) ja ripulin voimakkuuden välillä sekä irinotekaanin ja metaboliitin SN-38 AUC-arvoissa monoterapiassa.

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten UGT1A1-aktiivisuus:

Uridiiniidifosfaatti-glukuronosyylin transferaasi 1A1 (UGT1A1) osallistuu SN-38:n aineenvaihdunnalliseen deaktivointiin, muuttaen sen irinotekaanin aktiivisesta metaboliitista epäaktiiviseksi SN-38-glukuronidiksi (SN-38G). UGT1A1-geeni on erittäin polymorfinen, josta johtuu potilaiden kesken vaihtelevat metaboliset kapasiteetit. Parhaiten karakterisoidut UGT1A1-geenivariantit ovat UGT1A1*28 ja UGT1A1*6. Nämä variantti ja muut synnynäiset UGT1A1-esiintymän puutteet (kuten Crigler-Najjarin oireyhtymä ja Gilbertin oireyhtymä) liittyvät tämän entsyymin heikentyneeseen aktiivisuuteen.

Potilailla, jotka ovat hitaita UGT1A1-metaboloijia (esim. homotsygootteja UGT1A1*28 tai *6 varianttien suhteen), on suurentunut riski saada vaikea neutropenia ja ripuli irinotekaanihoidon yhteydessä SN-38:n kumulaatiosta johtuen. Useista meta-analyyseistä saatujen tietojen mukaan riski on suurempi potilailla, jotka saavat irinotekania >180 mg/m² annoksina (ks. kohta 4.4).

UGT1A1-genotyypin määrittäminen voidaan käyttää tunnistamaan potilaita, joilla on suurentunut riski saada vaikea neutropenia ja ripuli. Homotsygoottista UGT1A1*28:aa esiintyy 8-20 %:lla eurooppalaisessa, afrikkalaisessa, latinalaisamerikkalaisessa ja Lähi-idän väestössä. *6-variantti puuttuu lähes kokonaan näissä väestöissä. Itä-Aasian väestössä *28/*28:n frekvenssi on noin 1-4 %, *6/*28:n 3-8 % ja *6/*6:n 2-6 %. Keski- ja Etelä-Aasian väestössä *28/*28:n esiintyvyys on noin 17 %, *6/*28:n 4 % ja *6/*6:n 0,2 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irinotekaani ja SN-38 on 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 (alle puolet ihmisen suositusannoksesta) kerran viikossa 13 viikon ajan, ei todettu hoitoon liittyviä tuumoreita 91 viikon aikana hoidon jälkeen.

Kerta-annoksella ja toistuvalla annostuksella tehtyjä toksisuustutkimuksia on tehty hiirillä, rotilla ja koirilla. Tärkein toksinen vaikutus kohdistui lymfaattiseen ja hematopoeettiseen järjestelmään. Koirilla todettiin 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 jäniksillä ihmisen hoitoannoksia pienemmin annoksin. Hoidetuille rotille syntyneillä ulkoisia epämuodostumia saaneilla pennuilla havaittiin heikentyntä hedelmällisyyttä. Sitä ei havaittu morfologisesti normaaleilla pennuilla. Raskaana olevilla rotilla havaittiin istukan painon alenemista ja jälkeläisissä sikiöiden elinkelpoisuuden vähenemistä ja käytösopikkeamien lisääntymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glukoosi (E620)
Sorbitoli (E420)
(S)-maitohappo (E270)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön) (E524)
Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätöön) (E507)
Vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tämä tuote on käyttövalmis eikä sitä saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avattu infuusio pussi tulee käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle..

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml infuusioneste, liuos toimitetaan steriilinä joustavassa monikerroksisessa infuusio pussissa (ei PVC:tä) (NEXCELTM M312 kalvo 190 microni läpinäkyvä, 5-kerroksinen, polyolefiinikalvo. Rakenne: ulkoa sisälle CPET/tie/PE/tie/EPC), jota ympäröi alumiinitasku. Infuusio pussin tulppa sisältää piikkiportin, jossa on (lateksiton) klorobutyyliliitos, jossa käytetään polykarbonaattiliitäntä letkuja.

Irinocan SUN 1,5 mg/ml infuusioneste, liuos on pakattu pahvilaatikoihin, joissa jokaisessa on 1, 5 tai 10 yhden annoksen infuusio pussia kooltaan 180 ml, 200 ml, 220 ml tai 240 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

- laske annos ja päättäkää kokoisia Irinotecan SUN -infuusiopusseja tarvitaan
- tarkista tuotepakkaus vaurioiden varalta. Älä käytä, jos pakkauksessa näkyy peukaloinnin merkkejä
- liitä potilaskohtainen tarra päällyspakkaukseen.

Infuusiopussin poistaminen päällyspakkauksesta ja pussin tarkastus

- revii päällyspakkaus loven kohdalta. Älä käytä, jos päällyspakkaus on avattu tai vaurioitunut
- poista infuusiopussi päällyspakkauksesta
- käytä vain jos infuusiopussi ja sinetti ovat ehjiä. Tarkasta ennen lääkkeen antamista, ettei pussissa ole pieniä vuotoja, puristamalla pussia lujasti. Jos vuotoja havaitaan, hävitä pussi ja liuos, sillä steriiliys on saattanut vaarantua
- parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen potilaalle antamista. Jos hiukkasia havaitaan ja värimuutosten varalta, älä anna lääkettä.

Antaminen potilaalle

- riko pidäkesinetti painamalla toista puolta kädellä
- liitä steriili nesteensiirtolaite aseptisellä tekniikalla
- katso ohjeet nesteensiirtolaitteen käyttöohjeista.

Varotoimet

- ei saa käyttää sarjaliitämässä
- infuusiopussiin ei saa laittaa lisäaineita
- infuusioliuos on käyttövalmis, eikä sitä saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa
- Irinotecan SUN on kertakäyttöinen infuusioneste.

Henkilöstölle on annettava käyttöön asianmukaiset käsittelymateriaalit, erityisesti pitkähihaiset suojavaatteet, suojamaskit, päähineet, suojalasit, steriilit kertakäyttöiset käsiineet, suojaliinat työskentelyalueelle ja keräyspussit jätteille.

Raskaana olevien työntekijöiden ei pidä käsitellä sytotoksisia valmisteita.

Jos valmistetta joutuu silmiin, se voi aiheuttaa voimakasta ärsytystä. Pese tällöin silmät perusteellisesti ja välittömästi. Jos ärsytys jatkuu, ota yhteys lääkäriin. Jos tuotetta pääsee iholle, huuhtelee altistunut alue huolellisesti vedellä. Eriteitä ja oksennusta on käsiteltävä varovasti.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jätteet on hävitettävä sytotoksisia aineita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr. 38721

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.04.2022

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

180 ml

Varje 180 ml infusionspåse innehåller 270 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 234 mg irinotekan).

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 1,5 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 1,3 mg/ml irinotekan).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 180 ml infusionspåse innehåller 10,346 mg natrium. 1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,06 mg natrium. En infusionspåse innehåller 8 325 mg glukos och 607,5 mg sorbitol (E420).

200 ml

Varje 200 ml infusionspåse innehåller 300 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 260 mg irinotekan).

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 1,5 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 1,3 mg/ml irinotekan).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 200 ml infusionspåse innehåller 11,496 mg natrium. 1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,06 mg natrium. En infusionspåse innehåller 9 250 mg glukos och 675 mg sorbitol (E420).

220 ml

Varje 220 ml infusionspåse innehåller 330 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 286 mg irinotekan).

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 1,5 mg/ml irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 1,3 mg/ml irinotekan).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 220 ml infusionspåse innehåller 12,640 mg natrium. 1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,06 mg natrium. En infusionspåse innehåller 10 175 mg glukos och 742,5 mg sorbitol (E420).

240 ml

Varje 240 ml infusionspåse innehåller 360 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 312 mg irinotekan).

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 1,5 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 1,3 mg/ml irinotekan).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 240 ml infusionspåse innehåller 13,795 mg natrium. 1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,06 mg natrium. En infusionspåse innehåller 11 100 mg glukos och 810 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

En blekgul till gul, klar lösning, fri från synliga partiklar med ett pH-värde på 3,0 till 3,8 och en osmolalitet på mellan 250 och 350 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Irinotecan SUN är avsett för behandling av patienter med avancerad kolorektalcancer

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

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

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

Irinotecan SUN i kombination med kapecitabin med eller utan bevacizumab är avsett för förstalinjebehandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast avsett för vuxna.

Infusionspåsar med Irinotecan SUN 1,5 mg/ml infusionslösning tillåter administrering av 180 ml/200 ml/220 ml/240 ml lösning (motsvarande 270 mg/300 mg/330 mg/360 mg).

Om den önskade dosen inte kan uppnås med de tillgängliga förpackningarna rekommenderas användning av en alternativ irinotekanprodukt, inklusive irinotekan som koncentrat till infusionsvätska.

Dosering

Irinotekandosererna som nämns i denna produktresumé avser milligram irinotekanhydrokloridtrihydrat.

Som monoterapi (till tidigare behandlade patienter)

Den rekommenderade dosen irinotekan är 350 mg/m² administrerat som en intravenös infusion under 30- till 90-minuter var tredje vecka (se avsnitt 4.4 och avsnitt 6.6).

Som kombinationsbehandling (till tidigare behandlade patienter)

Säkerhet och effektivitet hos irinotekan i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra (FA) har bedömts enligt följande schema (se avsnitt 5.1).

Irinotekan och 5FU/FA varannan vecka

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

För dosering och administreringsätt av kombinationsbehandling med cetuximab, se produktinformationen för cetuximab. Normalt används samma dos av irinotekan som under de senaste cyklerna av den tidigare irinotekanbehandlingen. Irinotekan får inte ges tidigare än 1 timme efter avslutad infusion av cetuximab.

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

För dosering och administreringsätt av kapecitabinkombinationen, se avsnitt 5.1 och lämpliga avsnitt i produktresumén för kapecitabin.

Justering av doseringen

Irinotekan bör ges när tillfredsställande återhämtning av samtliga biverkningar till grad 0 eller 1 på NCI-CTC-skalan (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) och när behandlingsrelaterad diarré är helt försvunnen.

Inför start av nästa behandlingskur ska dosen av irinotekan, och 5FU i förekommande fall, minskas i enlighet med den svåraste graden av biverkan efter den föregående infusionen. Behandlingen bör fördröjas med en till två veckor för att tillåta återhämtning från behandlingsrelaterade biverkningar.

För följande biverkningar bör en dosreduktion på 15 till 20 % tillämpas 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 måste följas i enlighet med produktinformationen för cetuximab.

Vid kombination med kapecitabin hos patienter som är 65 år eller äldre rekommenderas en minskning av startdosen av kapecitabin till 800 mg/m² två gånger dagligen enligt produktresumén för kapecitabin. Se även rekommendationer för dosjustering vid kombinationsbehandling som ges i produktresumén för kapecitabin.

Behandlingstid

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

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Vid monoterapi

Bilirubinnivåer i blodet (upp till 3 gånger det övre normalvärdet (UNL)) hos patienter med funktionsnivå enligt WHO performance status ≤ 2 , bör avgöra startdosen av irinotekan. Hos dessa patienter med hyperbilirubinemi och protrombintid som överstiger 50 % är clearance av irinotekan reducerat (se avsnitt 5.2), vilket medför att risken för hematologinen toksisuus är förhöjd. Därför bör fullständig blodbild bestämmas varje vecka hos dessa patienter.

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

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Irinotecan rekommenderas inte för användning till patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom studier i denna population inte har utförts (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre patienter

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts på äldre patienter. Dosen bör dock väljas med omsorg i denna patientgrupp på grund av dess högre frekvens av nedsatta biologiska funktioner. Denna patientgrupp kräver mer noggrann övervakning (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för irinotekan för barn har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Irinotekan SUN infusionsvätska, lösning är endast avsedd för intravenös användning. Det bör infunderas i en perifer eller central ven. Lösningen kan administreras direkt till patienten, utan ytterligare beredning.

Endast för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

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

För ytterligare kontraindikationer för cetuximab eller bevacizumab eller kapecitabin, se produktinformationen 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 ska endast ges under överinseende av läkare med specialistkompetens inom onkologi.

Med tanke på arten och frekvensen av biverkningar ska irinotekan endast att förskrivas i följande fall efter att den förväntade nyttan vägts mot de möjliga riskerna med behandlingen

- hos patienter som har en riskfaktor, särskilt de med funktionsnivå enligt WHO performance status = 2
- i de sällsynta fall där det bedöms att patienten sannolikt inte kommer att följa anvisningarna för hantering av biverkningar (behov av omedelbar och långvarig diarrébehandling i kombination med högt vätskeintag vid uppkomst av fördröjd diarré). Strikt övervakning på sjukhus rekommenderas för dessa patienter.

När irinotekan används som monoterapi ordinerar det vanligen med dosering var tredje vecka. Emellertid kan veckovis dosering (se avsnitt 5) övervägas för patienter som behöver en noggrannare uppföljning eller som har särskilt hög risk för svår neutropeni.

Fördröjd diarré

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

Patienter med en ökad risk för diarré är de som tidigare fått buk-/bäckenstrålbehandling, som initialt har hyperleukocytos, de med funktionsnivå enligt WHO performance status ≥ 2 samt kvinnor. Utan adekvat behandling kan diarré vara livshotande, särskilt om patienten samtidigt har neutropeni.

Så snart som den första flytande avföringen inträffar, ska patienten börja dricka stora mängder vätska som innehåller elektrolyter och adekvat behandling mot diarré måste inledas omedelbart. Denna behandling mot diarré ordineras av den avdelning där irinotekan har administrerats. Efter utskrivning från sjukhuset bör patienterna införskaffa de ordinerade läkemedlen så att de kan behandla diarré så snart den inträffar. Dessutom måste patienten informera sin läkare eller avdelningen som administrerar irinotekan när/om diarré uppkommit.

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

I tillägg till anti-diarrébehandling bör ett profylaktiskt bredspektrumantibiotikum ges om diarrén åtföljs av svår neutropeni (neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9$ celler/l).

Utöver antibiotikabehandling rekommenderas sjukhusvård för hantering av diarré i följande fall:

- diarré i samband med feber
- svår diarré (som kräver intravenös hydrering)
- diarré som kvarstår mer än 48 timmar efter initiering av högdosbehandling med loperamid.

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

Hos patienter som har fått allvarlig diarré rekommenderas en minskning av dosen vid påföljande cykler (se avsnitt 4.2).

Patienter med minskad UGT1A1-aktivitet

Patienter som är långsamma metabolisera med avseende på UGT1A1, såsom patienter med Gilberts syndrom (t ex homozygota med avseende på UGT1A1*28- eller *6-varianten) löper ökad risk för svår neutropeni och diarré efter behandling med irinotekan. Risken ökar med ökande dosnivå av irinotekan.

Även om en exakt dosminskning av startdos inte har fastställts, ska minskad startdos av irinotekan övervägas hos patienter som är långsamma metabolisera med avseende på UGT1A1, i synnerhet patienter som erhåller doser >180 mg/m² eller sköra patienter. Hänsyn ska tas till gällande kliniska riktlinjer för dosrekommendationer i denna patientpopulation. Efterföljande doser kan ökas baserat på hur den individuella patienten tolererar behandlingen.

Genotypning av UGT1A1 kan användas för att identifiera patienter som löper ökad risk för svår neutropeni och diarré. Den kliniska nyttan av genotypning innan behandling är emellertid osäker, eftersom inte all toxicitet som setts med irinotekan kan tillskrivas UGT1A1-polymorfism (se avsnitt 5.2).

Hematologi

I kliniska studier har frekvensen av neutropeni av NCI CTC grad 3 och 4 varit betydligt högre hos patienter som fick tidigare bäcken-/bukstrålbehandling än hos dem som inte hade fått sådan strålbehandling. Patienter med totala bilirubinnivåer i serum vid behandlingsstart på 1,0 mg/dl eller mer har också haft en signifikant större risk att drabbas av neutropeni grad 3 eller 4 under den första cykeln än de med bilirubinnivåer som var mindre än 1,0 mg/dl.

Kontroller varje vecka av fullständig blodstatus rekommenderas under behandling med irinotekan. Patienterna bör vara medvetna om risken för neutropeni och betydelsen av feber. Febril neutropeni (temperatur > 38° C och neutrofila granulocyter $\leq 1,0 \times 10^9/l$) bör behandlas akut på sjukhus med intravenösa bredspektrumantibiotika.

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

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

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionstester bör utföras inför behandlingsstart och före varje cykel.

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

Illamående och kräkningar

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

Akut kolinerget syndrom

Om akut kolinerget syndrom uppträder (definierat som tidig diarré och varierande symtombild med symtom såsom svettning, magkramper, mios och salivavsöndring), bör atropin (0,25 mg subkutant) ges om det inte finns några kliniska kontraindikationer (se avsnitt 4.8).

Dessa symtom kan observeras under eller strax efter infusion av irinotekan, tros vara relaterade till antikolinesterasaktiviteten hos irinotekans moderssubstans, och förväntas inträffa oftare med högre irinotekandoser.

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

Andningssvårigheter

En mindre vanlig biverkan av irinotekanbehandling är interstitiell lungsjukdom, som uppträder som lunginfiltration. Interstitiell lungsjukdom kan vara dödlig. Riskfaktorer som eventuellt är förknippade med utvecklingen av interstitiell lungsjukdom inkluderar användning av pneumotoxiska läkemedel, strålbehandling och kolonistimulerande faktorer. Patienter med riskfaktorer ska noga övervakas med avseende på andningssymptom före och under behandling med irinotekan.

Extravasering

Även om irinotekan inte är ett känt blåsbildande medel bör försiktighet iaktas för att undvika extravasering och infusionsstället bör övervakas för tecken på inflammation. Om extravasering inträffar rekommenderas spolning av infusionsstället och applicering av is.

Äldre patienter

På grund av den högre frekvensen av nedsatta biologiska funktioner, särskilt leverfunktionen, hos äldre patienter, bör försiktighet iaktas vid val av dos av irinotekan till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller tarmobstruktion

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

Njurfunktion

Ökningar i serumkreatinin eller blodurea har observerats. Det har förekommit fall av akut njursvikt. Dessa händelser har i allmänhet tillskrivits komplikationer med infektion eller uttorkning i samband med illamående, kräkningar, eller diarré. Sällsynta fall av nedsatt njurfunktion på grund av tumörllyssyndrom har också rapporterats.

Strålbehandling

Patienter som tidigare fått bäcken-/bukstrålbehandling löper ökad risk för myelosuppression efter administrering av irinotekan. Läkare bör vara försiktiga vid behandling av patienter med omfattande tidigare strålbehandling (t ex. > 25 % av benmärgen har bestrålats inom 6 veckor före start av behandlingen med irinotekan). Dosjustering kan gälla för denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Hjärtbesvär

Myokardischemiska händelser har observerats efter irinotekanbehandling huvudsakligen hos patienter med underliggande hjärtsjukdom, andra kända riskfaktorer för hjärtsjukdomar, eller tidigare cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8).

Därför bör patienter med kända riskfaktorer övervakas noga, och åtgärder bör vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t ex. rökning, hypertoni och hyperlipidemi).

Blodkärl

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

Övrigt

I sällsynta fall har njursvikt, blodtrycksfall eller cirkulationssvikt observerats hos patienter som upplevde episoder av uttorkning i samband med diarré och/eller kräkningar, eller sepsis.

Fertila kvinnor och män måste använda effektiva preventivmedel under och upp till 1 respektive 3 månader efter behandlingen.

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

Sorbitol

Patienter med ärftlig fruktosintolerans (HFI) får inte ges detta läkemedel såvida det inte är absolut nödvändigt. En detaljerad anamnes med avseende på HFI-symtom måste sammanställas för varje patient innan detta läkemedel ges.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, det vill säga det är i stort sett "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

- Johannesört:
minskning av plasmanivåer av irinotekans aktiva metabolit SN-38. I en liten farmakokinetisk studie (n = 5), i vilken irinotekan 350 mg/m² administrerades samtidigt som johannesört (*Hypericum perforatum*) 900 mg, observerades en 42 % minskning av plasmakoncentrationen av den aktiva metaboliten av irinotekan, SN-38. Som ett resultat av detta bör johannesört inte ges tillsammans med irinotekan.
- Levande försvagade vacciner (till exempel vaccin mot gula febern):

risk för generaliserad reaktion på vacciner, eventuellt med dödlig utgång. Samtidig användning är kontraindicerad under behandling med irinotekan och i 6 månader efter avslutad cellgiftsbehandling. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges, men svaret på sådana vacciner kan bli försvagat.

Samtidig användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)

Samtidig administrering av irinotekan med starka hämmare eller inducerare av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) kan förändra metabolismen av irinotekan 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 minskade farmakodynamiska effekter. Flera studier har visat att samtidig administrering av CYP3A4-inducerande antikonvulsiva läkemedel leder till minskad exponering av irinotekan, SN-38 och SN-38-glukuronid och minskade farmakodynamiska effekter. Effekterna av sådana antikonvulsiva läkemedel återspeglades av en minskning av AUC för SN-38 och SN-38G med 50 % eller mer. Förutom induktion av CYP3A4-enzym kan förbättrad glukuronidering och ökad gallvägsutsöndring spela en roll för att minska exponeringen för irinotekan och dess metaboliter. Dessutom med fenytoin: risk för förvärrade kramper på grund av minskad absorption av fenytoin orsakat av cytotoxiska läkemedel.
- 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 av AUC för APC med 87 % och en ökning av AUC för SN-38 med 109 % jämfört med när endast irinotekan gavs.
- UGT1A1-hämmare: (t.ex. atazanavir, ketokonazol, regorafenib):
risk för att öka den systemiska exponeringen för SN-38, den aktiva metaboliten av irinotekan. Läkare bör ta hänsyn till detta om kombinationen är oundviklig.
- Andra CYP3A4-hämmare: (t.ex. crizotinib, idelalisib):
risk för ökad irinotekantoxicitet på grund av minskad irinotekanmetabolism orsakad av crizotinib eller idelalisib.

Försiktighetsåtgärder vid användning

- Vitamin K-antagonister:
ökad risk för blödning och trombotiska händelser vid tumörsjukdomar. Om vitamin K-antagonister är indicerade krävs en tätare övervakning av INR (International Normalised Ratio).

Samtidig användning att beakta

- Immunsuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, takrolimus):
kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation.
- Neuromuskulärt blockerande medel:
interaktion mellan irinotekan och neuromuskulärt blockerande medel kan inte uteslutas, eftersom irinotekan har antikolinesterasaktivitet. Läkemedel med antikolinesterasaktivitet kan förlänga de neuromuskulärt blockerande effekterna av suxametonium och motverka den neuromuskulära blockaden av icke-depolariserande läkemedel.

Andra kombinationer

- 5-fluorouracil/folinsyra:
samtidig administrering av 5-fluorouracil/folinsyra i kombinationsbehandling förändrar inte farmakokinetiken hos irinotekan.
- Bevacizumab:
resultat från en läkemedelsinteraktionsstudie påvisade ingen signifikant effekt av bevacizumab på farmakokinetiken av irinotekan och dess aktiva metabolit SN-38. Detta utesluter dock inte ökad toxicitet på grund av deras farmakologiska egenskaper.
- Cetuximab:

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor och män skall använda ett effektivt preventivmedel under och upp till 1 respektive 3 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

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

Amning

Hos digivande råttor detekterades ¹⁴C-irinotekan i mjölk. Det är okänt om irinotekan utsöndras i human bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas ska amningen avbrytas under den tid då behandling med irinotekan pågår (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga humandata om effekten av irinotekan på fertiliteten. Negativa effekter av irinotekan på fertiliteten hos avkomman dokumenterats hos djur (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 synrubbnings kan inträffa inom 24 timmar efter administrering av irinotekan och rådas att inte köra bil eller använda maskiner om dessa symtom uppträder.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier

Biverkningsdata har i stor utsträckning samlats in från studier av metastaserad kolorektal cancer; frekvenserna presenteras nedan. Biverkningarna för andra indikationer förväntas vara desamma som för kolorektal cancer.

De vanligaste ($\geq 1/10$), dosbegränsande biverkningarna av irinotekan är fördröjd diarré (som 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 nadir var 8 dagar oavsett användning i monoterapi eller i kombinationsbehandling.

Övergående allvarligt akut kolinergt syndrom var mycket vanligt.

De huvudsakliga symptomen definierades som tidig diarré och olika andra symtom såsom buksmärta, svettningar, mios och ökad salivering som inträffar under eller inom de första 24 timmarna efter infusion av irinotekan. Dessa symtom försvinner efter atropinbehandling (se avsnitt 4.4).

Monoterapi

Följande biverkningar som bedöms ha ett möjligt eller troligt samband med administreringen av irinotekan har rapporterats från 765 patienter vid den rekommenderade dosen av 350 mg/m² i

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

Biverkningar som rapporterats med irinotekan i monoterapi (350 mg/m² var tredje vecka)		
MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvenskategori	Före dragen term
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni
	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	Trombocytopeni
	Vanliga	Febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Kolinergt syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Mycket vanliga	Kräkning
	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	Feber
	Mycket vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Förhöjd nivå av kreatinin i blodet
	Vanliga	Ökning av transaminaser (ALAT och ASAT)
	Vanliga	Förhöjd nivå av bilirubin i blodet
	Vanliga	Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blodet

Beskrivning av utvalda biverkningar (monoterapi)

- svår diarré observerades hos 20 % av patienterna som följt anvisningarna för hantering av diarré. Av de cykler som kunde utvärderas, hade 14 % svår diarré. Mediantiden till den första flytande avföringen var 5 dagar efter infusion av irinotekan
- illamående och kräkningar var svåra hos ca 10 % av patienterna som behandlades med antiemetika
- förstoppning har observerats hos mindre än 10 % av patienterna
- neutropeni observerades hos 78,7 % av patienterna och var svår (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9$ celler/l) hos 22,6 % av patienterna. Av cyklerna som kunde utvärderas hade 18 % ett neutrofilantal under $1,0 \times 10^9$ celler/l inklusive 7,6% med en neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9$ celler/l. Fullständig återhämtning hade vanligtvis skett dag 22
- febril neutropeni rapporterades hos 6,2 % av patienterna och i 1,7 % av cyklerna.
- infektioner inträffade hos cirka 10,3 % av patienterna (2,5 % av cyklerna) och var förknippade med svår neutropeni hos cirka 5,3 % av patienterna (1,1 % av cyklerna) och ledde till 2 dödsfall
- anemi har rapporterats hos cirka 58,7 % av patienterna (8 % med hemoglobin < 80 g/l och 0,9 % med hemoglobin < 65 g/l)
- trombocytopeni ($< 0,1 \times 10^{12}$ celler/l) observerades hos 7,4 % av patienterna och 1,8 % av cyklerna med 0,9 % med trombocytantal $\leq 0,05 \times 10^{12}$ celler/l och 0,2 % av cyklerna. Nästan alla patienter hade återhämtat sig dag 22

- akut kolinerget syndrom: Övergående allvarligt akut kolinerget syndrom observerades hos 9 % av patienterna som behandlades med monoterapi
- asteni var svår hos mindre än 10 % av patienterna som behandlats med monoterapi. Orsakssambandet till irinotekan har inte klarlagts
- feber utan infektion och utan samtidig svår neutropeni, inträffade hos 12 % av patienterna som fick monoterapi
- Laboratorietester: Övergående och mild till måttlig ökning av serumnivåerna av antingen transaminaser alkaliskt fosfatas eller bilirubin har observerats hos 9,2 %, 8,1 % respektive 1,8 % av patienterna, i frånvaro av progredierande levermetastaser. Övergående och mild till måttlig ökning av serumnivåerna av kreatinin har observerats hos 7,3 % av patienterna.

Kombinationsbehandling

Biverkningar som beskrivs i detta avsnitt gäller för irinotekan.

Det finns inga belägg för att säkerhetsprofilen för irinotekan påverkas av cetuximab eller vice versa. Vid kombinationsbehandling med cetuximab tillkom rapporter om biverkningar som är förväntade vid behandling med cetuximab (såsom akneiformutslag 88 %). För information om biverkningar av irinotekan i kombination med cetuximab, se respektive produktresumé.

Biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlats med kapecitabin i kombination med irinotekan utöver dem som observerats för kapecitabin monoterapi eller som observerats med en högre frekvens jämfört med kapecitabin monoterapi inkluderar: *Mycket vanliga, samtliga biverkningsgrader*: trombos/emboli; *Vanliga, samtliga biverkningsgrader*: överkänslighetsreaktion, myokardischemi/-infarkt; *Vanliga biverkningar, grad 3 och 4*: febril neutropeni. För fullständig information om biverkningar för kapecitabin hänvisas till kapecitabins produktresumé.

Biverkningar av grad 3 och grad 4 som rapporterats hos patienter som behandlats med kapecitabin i kombination med irinotekan och bevacizumab utöver dem som observerats för kapecitabin monoterapi eller som observerats med en högre frekvens jämfört med kapecitabin monoterapi inkluderar: *Vanliga biverkningar av grad 3 och 4*: neutropeni, trombos/emboli, högt blodtryck och myokardischemi/-infarkt. För fullständig information om biverkningar för kapecitabin och bevacizumab, se respektive produktresumé.

Klass 3 hypertoni var den huvudsakliga signifikanta risken med tillägg av bevacizumab till bolus irinotekan/5-FU/FA. Dessutom fanns det en liten ökning av kemoterapibiverkningar av grad 3/4 för diarré och leukopeni med denna regim, jämfört med patienter som fick bolus med endast irinotekan/5-FU/FA. För ytterligare information om biverkningar i kombination med bevacizumab, se bevacizumabs produktresumé.

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

Säkerhetsdata för biverkningar från kliniska studier visar mycket vanligt förekommande NCI grad 3 eller 4 biverkningar i blodet och lymfsystemet, gastrointestinala störningar, och hud och subkutan vävnad (MedDRA organsystem klassificering) som möjligen eller troligen är relaterade till irinotecan. Följande biverkningar som bedöms ha möjligt eller troligt samband med administrering av irinotekan har rapporterats från 145 patienter som behandlats med irinotekan i kombinationsbehandling med 5FU/FA varannan vecka med den rekommenderade dosen på 180 mg/m².

Biverkningar som rapporterats med irinotekan i kombinationsbehandling (180 mg/m² varannan vecka)		
MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvenskategori	Före dragen term
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni

	Mycket vanliga	Neutropeni
	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	Febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Kolinergt syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Mycket vanliga	Kräkning
	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	Feber
Undersökningar	Mycket vanliga	Ökning av transaminaser (ALAT och ASAT)
	Mycket vanliga	Förhöjd nivå av bilirubin i blodet
	Mycket vanliga	Förhöjd nivå av alkaliskt fosfat i blodet

Beskrivning av utvalda biverkningar (kombinationsbehandling)

- svår diarré observerades hos 13,1 % av patienterna som följt anvisningarna för hantering av diarré. Av cyklerna som kunde utvärderas hade 3,9 % svår diarré.
- en lägre incidens av svårt illamående och kräkningar observerades (2,1 % respektive 2,8 % av patienterna)
- förstoppning i samband med irinotekan och/eller loperamid har observerats hos 3,4 % av patienterna
- neutropeni observerades hos 82,5 % av patienterna och var svår (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9$ celler/l) hos 9,8 % av patienterna. Av cyklerna som kan utvärderas, hade 67,3 % ett neutrofilantal under $1,0 \times 10^9$ celler/l inklusive 2,7% med en neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9$ celler/l. Fullständig återhämtning hade i regel skett 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 förknippades med svår neutropeni hos cirka 2,1 % av patienterna (0,5 % av cyklerna) och resulterade i 1 dödsfall
- anemi rapporterades hos 97,2 % av patienterna (2,1 % med hemoglobin < 80 g/l)
- trombocytopeni ($< 0,1 \times 10^{12}$ celler/l) observerades hos 32,6% av patienterna och 21,8% av cyklerna. Ingen svår trombocytopeni ($< 0,05 \times 10^{12}$ celler/l) har observerats
- akut kolinergt syndrom
Övergående allvarligt akut kolinergt syndrom observerades hos 1,4 % av patienterna som fått kombinationsbehandling
- asteni var svår hos 6,2 % av patienterna som fick kombinationsbehandling. Orsakssambandet till irinotekan har inte klarlagts
- feber utan infektion och utan samtidig svår neutropeni inträffade hos 6,2 % av patienterna som behandlades med kombinationsbehandling
- Laborrietester
 - Övergående förhöjningar av serumnivåer (grad 1 och 2) av antingen ASAT, ALAT, alkaliska fosfataser eller bilirubin observerades hos 15 %, 11 %, 11 % respektive 10 % av patienterna, i frånvaro av progredierande levermetastaser. Övergående förhöjningar av grad 3 observerades hos 0%, 0 %, 0 % respektive 1 % av patienterna. Ingen grad 4 observerades
 - ökning av amylas och/eller lipas har rapporterats i mycket sällsynta fall

- sällsynta fall av hypokalemi och hyponatremi oftast i samband med diarré och kräkningar har rapporterats.

Andra biverkningar som rapporterats i kliniska studier med dosering en gång i veckan för irinotekan
Följande ytterligare läkemedelsrelaterade biverkningar har rapporterats i kliniska studier med irinotekan: smärta, sepsis, anorektal sjukdom, Candida-infektion i magtarmkanalen, hypomagnesemi, utslag, hudsymtom, gångstörning, förvirring, huvudvärk, synkope, rodnad (blodvallning), bradykardi, urinvägsinfektion, smärta i bröstet, ökade nivåer av gammaglutamyltransferas, extravasering och tumörlyssyndrom, hjärt- och kärlsjukdomar (angina pectoris, hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, myokardischemi, perifer kärlsjukdom, kärlsjukdom) och tromboemboliska händelser (arteriell trombos, cerebral infarkt, cerebrovaskulär händelse, djup ventrombos, perifer emboli, lungemboli, tromboflebit, trombos och plötslig död) (se avsnitt 4.4).

Övervakning efter att läkemedlet marknadsförts

Frekvenser för övervakningen efter godkännande för försäljning är inte kända (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-klassificering av organsystem	Före dragen 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"> - Uttorkning (på grund av diarré och kräkningar) - Hypovolemi
Centrala och perifera nervsystemet	<ul style="list-style-type: none"> - Talrubbingar som i allmänhet är av övergående natur, kan i vissa fall tillskrivas det kolinerga syndromet som observerades under eller strax efter infusion av irinotekan - Parestesi - Ofrivilliga muskelsammandragningar
Hjärtbesvär	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertoni (under eller efter infusion) - Cirkulationssvikt‡
Blodkärl	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotoni‡
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<ul style="list-style-type: none"> - En mindre vanlig biverkan av irinotekanbehandling är interstitiell lungsjukdom som uppträder som lunginfiltration. Tidiga effekter som dyspné har rapporterats (se avsnitt 4.4). - Dyspné (se avsnitt 4.4.) - Hicka
Magtarmkanalen	<ul style="list-style-type: none"> - Intestinal obstruktion - Ileus: fall av tarmvred utan föregående kolit har också rapporterats - Megakolon - Gastrointestinal blödning

	<ul style="list-style-type: none"> - Kolit; i vissa fall har kolit förvärrats av sår, blödning, ileus eller infektion. - Tyflit - Ischemisk kolit - Ulcerös kolit - Symtomatiska eller asymtomatiska förhöjda nivåer av pankreasenzym - Intestinal perforering
Lever och gallvägar	<ul style="list-style-type: none"> - Fettlever - 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, i allmänhet hos patienter som fick infektioner och/eller vätskebrist på grund av svår gastrointestinal toxicitet. - Njurinsufficiens[‡]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<ul style="list-style-type: none"> - Reaktionen på infusionsstället
Undersökningar	<ul style="list-style-type: none"> - Ökning av amylas - Ökad lipas - Hypokalemi - Hyponatremi oftast i samband med diarré och kräkningar - Ökning av transaminaser (dvs. ASAT och ALAT) utan progressiva levermetastaser har rapporterats i mycket sällsynta fall.
<p>* t.ex. Pneumocystis jirovecii-pneumoni, bronkopulmonell aspergillos, systemisk candida. [†] t.ex. Herpes zoster, influensa, hepatit B-reakivering, cytomegalovirus-kolit. [‡] Sällsynta fall av njurinsufficiens, hypotoni eller cirkulationssvikt har observerats hos patienter i samband med uttorkning i anslutning till diarré och/eller kräkningar eller sepsis.</p>	

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 via webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Det har förekommit rapporter om överdosering med doser upp till ungefär två gånger den terapeutiska dosen, vilket kan vara dödligt. De mest signifikanta biverkningar 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: Cytostatisk topoisomeras I-hämmare, ATC-kod: L01CE02

Verkningsmekanism

Experimentella data

Irinotekan är ett semisyntetiskt derivat av kamptotecin. Det är ett antineoplastiskt medel som verkar som en specifik hämmare av DNA topoisomeras I. Det metaboliseras av karboxylesteras i de flesta vävnaderna till SN-38, som visade sig vara mer aktiva än irinotekan i renat topoisomeras I och mer cytotoxiskt än irinotekan mot flera murina och humana tumörcellinjer. Hämmningen av DNA topoisomeras I av irinotekan eller SN-38 inducerar enkelsträngs DNA, som blockerar DNA-replikationen och är anledningen till cytotoxiciteten. Denna cytotoxiska aktivitet är tidsberoende och specifik för S-fasen.

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

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

Förutom antitumöraktiviteten hos irinotekan, är den mest relevanta farmakologiska effekten av irinotekan, hämmningen av acetylkolinesteras.

Kliniska data

I kombinationsbehandling av första linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer.

I kombinationsbehandling med folinsyra och 5-Fluorouracil

En fas III-studie utfördes på 385 tidigare obehandlade patienter med metastaserande kolorektalcancer som behandlades antingen med ett doseringsschema för varannan vecka (se avsnitt 4.2) eller med ett veckoschema. I varje schema varannan vecka, dag 1, administrering av irinotekan vid 180 mg/m² en gång varannan vecka följt av infusion med folinsyra (200 mg/m² under en 2-timmars intravenös infusion) och 5-fluorouracil (400 mg/m² som en intravenös bolus, följt av 600 mg/m² under en 22-timmars intravenös infusion). På dag 2, folinsyra och 5-FU i samma doser och scheman. I veckoschemat är administrering av irinotekan vid 80 mg/m² följt av infusion med folinsyra (500 mg/m² under en 2-timmars intravenös infusion) och därefter med 5-fluorouracil (2300 mg/m² under en 24-timmars intravenös infusion) under 6 veckor.

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

	Kombinerad regim (n=198)		Veckoschema (n=50)		Schema varannan vecka (n=148)	
	irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	irinotekan +5FU/FA	5FU/FA
Responsgrad (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5*	21,6*
p-värde	p<0,001		p= 0,045		p= 0,005	

Median tid till progression (månader)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-värde	p<0,001		NS		p=0,001	
Median varaktighet av reaktionen (månader)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-värde	NS		p=0,043		NS	
Median varaktighet 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	
Median tid för behandlingsfel (månader)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-värde	p=0,0014		NS		p<0,001	
Median överlevnad (månader)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-värde	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracil

FA: folsyra

NS: Inte signifikant

*) Enligt protokollet för patientgruppsanalysen

I gruppen med veckoschema, var incidensen av svår diarré 44,4 % hos patienter som behandlats med irinotekan i kombination med 5FU/FA och 25,6 % hos patienter som behandlats med 5FU/FA. Incidensen av svår neutropeni (neutrofila granulocyter < 0,5 x 10⁹ celler/l) var 5,8 % hos patienter som behandlats med irinotekan i kombination med 5FU/FA och 2,4 % hos patienter som behandlats med endast 5FU/FA.

Dessutom var mediantiden för försämrad funktionsnivå enligt WHO performance status signifikant längre i irinotekan kombinationsgruppen än i 5FU/FA ensamgruppen (p = 0,046).

Livskvaliteten utvärderades i denna fas III-studie med hjälp av EORTC QLQ-C30 frågeformulär. Tiden för den definitiva försämringen kom konsekvent senare i irinotekan-grupperna. Utvecklingen av det globala hälsotillståndet/livskvaliteten var något bättre i irinotekan kombinationsgruppen men inte signifikant, vilket visar att effekten av irinotekan i kombination kan nås utan att påverka livskvaliteten.

I kombinationsterapi med bevacizumab

En fas III randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad klinisk studie utvärderade bevacizumab i kombination med irinotekan/5FU/FA som första linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer (studie AVF2107g). Tillägg av bevacizumab till kombinationen irinotekan/5FU/FA resulterade i en statistiskt signifikant ökning av den totala överlevnaden. Den kliniska fördelen, mätt som överlevnad, sågs i alla fördefinierade undergrupper av patienter, inklusive de som definierades av ålder, kön, funktionsnivå enligt WHO performance status, lokalisering av primärtumör, antal involverade organ och den metastaserade sjukdomens varaktighet. Se även produktresumén för bevacizumab. Effektdata för studie AVF2107g sammanfattas i tabellen nedan.

<u>AVF2107g</u>	
<u>Arm 1</u>	<u>Arm 2</u>

	<u>irinotekan/5FU/FA + Placebo</u>	<u>irinotekan/5FU/FA + bevacizumab^a</u>
Antal patienter	411	402
Total överlevnad		
Mediantid (månader)	15,6	20,3
95 % Konfidensintervall	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Risikkvot ^b		0,660
p-värde		0,00004
Progressionsfri överlevnad		
Mediantid (månader)	6,2	10,6
Risikkvot		0,54
p-värde		< 0,0001
Allmän svarsfrekvens		
Grad (%)	34,8	44,8
95 % KI	30,2 - 39,6	39,9 - 49,8
p-värde		0,0036
Reaktionstid		
Mediantid (månader)	7,1	10,4
25-75 percentil (månader)	4,7 - 11,8	6,7 - 15,0

^a5 mg/kg varannan vecka.

^bGällande styrarmen.

I kombinationsbehandling med cetuximab

EMR 62 202-013: I denna randomiserade studie på patienter med metastaserande kolorektalcancer som inte tidigare behandlats för metastaserande sjukdom jämfördes kombinationen av cetuximab och irinotekan plus 5-fluorouracil/folinsyra (5-FU/FA) (599 patienter) med enbart samma kemoterapi (599 patienter). Andelen patienter med vildtypstumörer av KRAS-typ från patientpatientgrupp som kan utvärderas för KRAS-status var 64 %.

Effektdata från denna studie är sammanfattade i tabellen nedan:

Variabel/statistisk	Allmän patientgrupp		KRAS vildtyp patientgrupp	
	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				

Risikkvot (95 % KI)	0,85 (0,726, 0,998)	0,68 (0,501, 0,934)
p-värde	0,0479	0,0167

KI = konfidensintervall, FOLFIRI = irinotekan plus 5-FU/FA, ORR = objektiv svarsfrekvens (patienter med komplett respons eller partiell respons), PFS = progressionsfri överlevnadstid

I kombinationsbehandling med kapecitabin

Data från en randomiserad, kontrollerad fas III-studie (CAIRO) stödjer användningen av kapecitabin vid en startdos av 1 000 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan för första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 820 patienter randomiserades till att få antingen sekventiell behandling (n=410) eller kombinationsbehandling (n=410). Den sekventiella behandlingen bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1 250 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar), andra linjens irinotekan (350 mg/m² på dag 1), och tredje linjens kombination med kapecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen under 14 dagar) med oxaliplatin (130 mg/m² dag 1). Kombinationsbehandlingen bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) i kombination med irinotekan (250 mg/m² dag 1) (XELIRI) och andra linjens kapecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m² dag 1). Alla behandlingscykler administrerades i intervall om 3 veckor. I första linjens behandling median progressionsfri överlevnad i intent-to-treat patientgruppen var 5,8 månader (95% KI, 5,1 -6,2 månader) för kapecitabin monoterapi och 7,8 månader (95 % KI, 7,0-8,3 månader) för XELIRI (p = 0,0002).

Data från en interimanalys av en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas II-studie (AIO KRK 0604) stödjer användningen av kapecitabin med en startdos på 800 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab för förstalinjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 115 patienter randomiserades till behandling med kapecitabin i kombination med irinotekan (XELIRI) och bevacizumab: kapecitabin (800 mg/m² två gånger dagligen i två 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 till 90 minuters infusion dag 1 var tredje vecka). Totalt randomiserades 118 patienter till behandling med kapecitabin i kombination med oxaliplatin plus bevacizumab: kapecitabin (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 dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30 till 90 minuters infusion dag 1 var tredje vecka). Progressionsfri överlevnad vid 6 månader i intent-to-treat-populationen var 80 % (XELIRI plus bevacizumab) jämfört med 74 % (XELOX plus bevacizumab). Den allmänna reaktionskvoten (fullständig reaktion plus partiellt reaktion) var 45 % (XELOX plus bevacizumab) jämfört med 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

Behandling av metastaserande kolorektalcancer

Kliniska fas II/III-studier genomfördes på mer än 980 patienter i doseringsschemat var tredje vecka med dosering med metastaserande kolorektal cancer, som sviktat på tidigare 5-FU-regimer. Effekten av irinotekan har utvärderats på 765 patienter med dokumenterad progression på 5-FU vid studiestart.

	Fas III					
	irinotekan kontra stödjande behandling			irinotekan kontra 5FU		
	irinotekan n=183	Understödjande behandling n = 90	p-värden	irinotekan n=127	5FU n=129	p-värden
Förlopp Fri 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
Median överlevnad (månader)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: Ej tillämpligt

*) Statistiskt betydande skillnad

I fas II-studier utförda på 455 patienter med ett doseringsschema var tredje vecka, var den progressionsfria överlevnaden efter 6 månader 30 % och medianöverlevnaden var 9 månader. Mediantiden för progression var 18 veckor.

Dessutom har icke-jämförande fas II-studier genomförts i 304 patienter som behandlats med veckovis dosering, vid en dos av 125 mg/m², som en intravenös infusion under 90 minuter för 4 på varandra följande veckor, följt av 2 veckors vila. I dessa studier var mediantiden till progression var 17 veckor och medianöverlevnaden var 10 månader. En liknande biverkningsprofil har observerats vid veckovis dosering till 193 patienter vid startdos på 125 mg/m², jämfört med dosering var tredje vecka. Mediantiden innan den första flytande avföringen var 11.

I kombination med cetuximab efter svikt av irinotekainnehållande cytostatikabehandling

Effekten av kombinationen av cetuximab med irinotekan undersöktes i två kliniska studier. Totalt 356 patienter med EGFR-uttryckande metastaserande kolorektalcancer som nyligen hade misslyckats efter en irinotekainnehållande cytostatikabehandling och som hade ett minimum Karnofskyindex på 60, men de flesta av dem hade en Karnofskyindex av ≥ 80 fick kombinationsbehandlingen.

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

IMCL CP02-9923: Denna enda armstudie med öppen etikett undersökte kombinationsbehandlingen 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)
IMCLCP02 -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 = sjukdomskontrollfrekvens (patienter med komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom i minst 6 veckor), ORR = objektiv svarsfrekvens (patienter med komplett respons eller partiell respons), OS = total överlevnadstid, PFS = progressionsfri överlevnad

Effekten av kombinationen av cetuximab och irinotekan var överlägsen monoterapi med cetuximab, när det gäller objektiv respons (ORR), sjukdomskontrollvärdet (DCR) och progressionsfri överlevnad (PFS). I den randomiserade studien påvisades ingen effekt på total överlevnad (riskkvot 0,91, p = 0,48).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

I slutet av infusionen, vid den rekommenderade dosen 350 mg/m², var medelvärdet för den högsta koncentrationen av irinotekan och SN-38 i plasma 7,7 µg/ml respektive 56 ng/ml och medelvärdet för arean under kurvan (AUC) 34 µg.h/ml respektive 451 ng.h/ml. Stora interindividuella skillnader i farmakokinetiska parametrar observerades för SN-38.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) i fas I-studien med 60 patienter som fick en dosregim med en 30-minuters intravenös infusion av 100 till 750 mg/m² var tredje vecka var 157 l/m².

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

Metabolism

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

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

- Hydrolysis med karboxylesteras till den aktiva metaboliten SN-38, vilken elimineras främst via glukuronidering och vidare med biliär och renal utsöndring (mindre än 0,5 % av irinotekanismängden). Glukuroniden, SN-38, hydrolyseras troligen sedan i tarmen.
- Cytokrom P450 3A-beroende oxidationer som resulterar i öppnande av den yttersta piperidinringen med bildning av APC (aminopentansyraderivat) och NPC (primärt aminderivat) (se avsnitt 4.5).

Oförändrad irinotekan är den största enheten i plasma, följt av APC, SN-38-glukuronid och SN-38. Endast SN-38 har signifikant cytotoxisk aktivitet.

Eliminering

I en fas I-studie på 60 patienter där dosen av en 30-minuters intravenös infusion av 100 till 750 mg/m² var tredje vecka, visade irinotekan en bifasisk eller trifasisk elimineringsprofil. Medelvärdet för plasmaclearance var 15 l/h/m². Den genomsnittliga plasmahalveringstiden för den första fasen av den trifasiska modellen var 12 minuter av den andra fasen 2,5 timmar, och den slutliga halveringstiden var 14,2 timmar. SN-38 visade en bifasisk eliminationsprofil med en genomsnittlig slutlig elimineringshalveringstid på 13,8 timmar.

Clearance av irinotekan sjunker med ungefär 40 % hos patienter med bilirubinemi mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet. Hos dessa patienter leder en dos på 200 mg/m² irinotekan till läkemedelsexponering i plasma som är jämförbar med den som observerats vid 350 mg/m² hos cancerpatienter med normala levervärden.

Linjäritet/icke-linjäritet

En farmakokinetisk analys av irinotekan har genomförts på 148 patienter med metastaserande kolorektal cancer, behandlade med olika scheman och med olika doser i fas II-studier.

Farmakokinetiska parametrar som uppskattades med en trekompartiment modell liknade de som observerades i fas I-studier. Alla studier har visat att irinotekan (CPT-11) och SN-38 ökar proportionellt med CPT-11 administrerade dosen; farmakokinetiken är oberoende av antalet tidigare cykler och av administrationsschemat.

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

Intensiteten hos de största toxiciteterna med irinotekan (t.ex. leukoneutropeni och diarré) är relaterad till exponeringen (AUC) för moderssubstanten och metaboliten SN-38. Signifikanta samband observerades mellan den hematologiska toxiciteten (minskning av vita blodkroppar och neutrofiler vid nadir) samt diarréintensiteten och både irinotekan och metabolit SN-38 AUC värdena i monoterapi.

Patienter med nedsatt UGT1A1 aktivitet:

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

Patienter som är långsamma metaboliserare med avseende på UGT1A1, (t ex homozygota med avseende på UGT1A1*28- eller *6-varianten) löper ökad risk för allvarliga biverkningar som svår neutropeni och diarré efter behandling med irinotekan som en följd av ackumulering av SN-38. Enligt data från flera metaanalyser är risken högre för patienter som får irinotekandoser >180 mg/m². (Se avsnitt 4.4).

För att identifiera patienter som löper ökad risk för svår neutropeni och diarré, kan genotypning av UGT1A1 tillämpas. Homozygot UGT1A1*28 inträffar med en frekvens om 8-20% i den europeiska, afrikanska, mellanöstern- och latinamerikanska populationen. *6 varianten är nästan frånvarande i dessa populationer. I den östasiatiska populationen är frekvensen *28/*28 ungefär 1-4%, 3-8% för *6/*28 och 2-6% för *6/*6. I den central- och sydasiatiska populationen är frekvensen av *28/*28 ungefär 17%, 4% för *6/*28 och 0,2% för *6/*6.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

De har dock visat sig sakna någon mutagen potential i Ames-testet.

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 människor), rapporterades inte några behandlingsrelaterade tumörer 91 veckor efter avslutad behandling.

Enstaka eller upprepad dosering studier med irinotekan har genomförts på möss, råttor och hundar. De huvudsakliga toxiska effekterna sågs i de hematopoetiska och lymfatiska systemen. Hos hundar, försenades diarrén i samband med atrofi och fokal nekros av tarmslemhinnan rapporterats. Alopeci observerades också hos hundar.

Allvarlighetsgraden av dessa effekter var dosrelaterad och reversibel.

Fortplantning

Irinotekan var teratogent hos råttor och kaniner vid doser under den terapeutiska dosen. Hos råttor, valpar som fötts av behandlade djur med externa abnormiteter visade en minskning i fertiliteten. Detta sågs inte i morfologiskt normala valpar. Hos dräktiga råttor sågs en minskning av placenta vikt och hos avkomman en minskad fosterlivsduglighet samt ökade beteendeavvikelser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukos (E620)
Sorbitol (E420)
(S)-mjölksyra (E270)
Natriumhydroxid (för pH-justering) (E524)
Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering) (E507)
Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel är klart att använda och får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Öppnad infusionspåse ska användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml infusionsvätska, lösning levereras sterilt i flexibla flerskiktiga icke-PVC-infusionspåsar (NEXCEL™ M312 film 190 micron klar, 5 lager, polyolefinfilm. Struktur: yttre till inre-CPET/tie/PE/tie/EPC) som skyddas av en aluminiumpåse. Infusionspåsens propp består av en spetsport med en klorbutylkoppling (latexfri), och en kontaktslang av polykarbonat används.

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml infusionsvätska är förpackad i kartonger som vardera innehåller 1, 5 eller 10 endosinfusionspåsar med 180 ml, 200 ml, 220 ml eller 240 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering

- beräkna dosen och bestäm vilken storlek av Irinotecan SUN infusionspåsar som behövs
- inspektera läkemedelsförpackningen med avseende på eventuella skador. Använd inte läkemedlet om det finns tecken på manipulering
- applicera patientspecifik etikett på skyddspåsen.

Avlägsnande av infusionspåsen från skyddspåsen och inspektion av infusionspåsen

- riv av skyddspåsen vid inskärningen. Använd inte om skyddspåsen tidigare har öppnats eller skadats
- ta ut infusionspåsen ur skyddspåsen
- använd endast om infusionspåsen och förseglingen är intakta. Före administrering kontrollera om det finns små läckor genom att klämma ordentligt på påsen. Om läckor upptäcks, kassera påsen och lösningen eftersom lösningen kanske inte längre är steril
- läkemedel för parenteralt bruk ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras ska lösningen och missfärgning inte administreras.

Administrering

- bryt proppens tätning genom att applicera tryck på den ena sidan med handen
- med aseptisk teknik, sterilt administreringsset
- se bruksanvisningen som medföljer administreringssetet.

Försiktighetsåtgärder

- använd inte i seriekoppling
- för inte in tillsatser i infusionspåsen

- infusionslösningen är klar att använda och får inte blandas med andra läkemedel
- Irinotecan SUN infusionsvätska, lösning är endast avsedd för engångsbruk.

Personalen måste utrustas med lämplig skyddsutrustning, i synnerhet långärmade rockar, skyddsmasker, mössor, skyddsglasögon, sterila engångshandskar, skyddsdukar för beredningsplatsen, samt uppsamlingspåsar för avfall.

Cytotoxiska beredningar ska inte hanteras av gravid personal.

Om produkten kommer i kontakt med ögonen, kan kraftig irritation uppstå. I sådana fall, ska ögonen omedelbart sköljas noggrant. Kontakta läkare om irritationen kvarstår. Om lösningen kommer i kontakt med huden, skölj det drabbade området noggrant med vatten. Avföring och uppkastningar måste hanteras med försiktighet.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala bestämmelser för cytostatika.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr. 38721

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.04.2022