

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irinotecan Accord 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

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

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää 45 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

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

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Irinotecan Accord on tarkoitettu pitkälle edenneen kolorektaalisyövän hoitoon:

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

Irinotecan Accord -valmisteen ja setuksimabin yhdistelmää käytetään epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR) ilmentävän, KRAS-villityypin metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon potilaille, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet hoitoa metastasoituneeseen syöpään tai kun irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito on epäonnistunut (ks. kohta 5.1).

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

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vain aikuisille. Irinotecan Accord -infusioneste tulee infusoida ääreis- tai keskuslaskimoon.

### Suosittelut annostus:

#### Monoterapia (aiemmin hoidetulle potilaalle):

Irinotecan Accord -valmisteen suositeltu annostus on 350 mg/m<sup>2</sup> laskimoinfuusiona 30–90 minuutin aikana kolmen viikon välein (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

#### Yhdistelmähoito (aiemmin hoitamattomalle potilaalle):

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

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

Suosittelu Irinotecan Accord -annos on 180 mg/m<sup>2</sup> 30–90 minuutin laskimoinfuusiona kahden viikon välein. Foliinihappo ja 5-fluorourasiili annetaan infuusiona irinotekaaniin jälkeen.

Katso samanaikaisesti annettavan setuksimabin annostus ja antotapa kyseisen lääkevalmisteen tuoteinformaatiosta.

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

Katso bevasitsumabin annostus ja antotapa bevasitsumabin valmisteyhteenvedosta.

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

### Annoksen säätäminen:

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

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

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

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

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

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

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

Kapesitabiinin valmisteyhteenvedossa suositellaan aloitusannoksen pienentämistä annokseen 800 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa, kun irinotekaanin ja kapesitabiinin yhdistelmää käytetään 65 vuotta täyttäneille ja sitä vanhemmille potilaille. Katso myös kapesitabiinin valmisteyhteenvedossa annettuja suosituksia annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa.

### **Hoidon kesto:**

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

### **Erityisryhmät:**

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

- Irinotecan Accord -valmisteen suositeltu annostus potilaille, joiden bilirubiiniarvot ovat enintään 1,5 kertaa normaalin yläraja, on 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Irinotecan Accord -valmisteen suositeltu annostus potilaille, joiden bilirubiiniarvot ovat 1,5–3 kertaa normaalin yläraja, on 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Potilaita, joiden bilirubiiniarvo on yli 3 kertaa normaalin yläraja, ei pidä hoitaa Irinotecan Accord -valmisteella (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:

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

Iäkkäät:

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

### **Pediatriset potilaat**

Irinotekaanin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### **Antotapa**

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

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

### 4.3 Vasta-aiheet

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

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

### Viivästynyt ripuli

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

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

Potilaan on heti ensimmäisen ripuliulosteen ilmetessä ryhdyttävä nauttimaan runsaasti elektrolyyttipitoisia juomia ja asianmukainen ripulilääkitys on aloitettava välittömästi. Ripulilääkityksen määrää Irinotecan Accord -valmistetta antanut hoitoyksikkö. Kotiuttamisen jälkeen potilaiden tulee hankkia valmiiksi heille määrätty ripulilääkkeet, jotta he voivat aloittaa ripulin hoidon

heti sen ilmetessä. Potilaan on myös ilmoitettava lääkärilleen tai Irinotecan Accord -valmistetta antavalle hoitoyksikölle, kun/jos ripulia esiintyy.

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

Ripulilääkityksen lisäksi potilaalle tulee antaa estohoitona laajakirjoista antibioottia, silloin kun ripuliin liittyy vaikea neutropenia (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm<sup>3</sup>).

Antibioottihoidon lisäksi ripulin ilmetessä suositellaan sairaalahoitoa seuraavissa tapauksissa:

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

Loperamidia ei saa antaa ehkäisevänä hoitona, ei edes potilaille, joilla on aiemmilla hoitjaksoilla esiintynyt viivästynyttä ripulia.

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

### **Hematologia**

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

Irinotecan Accord -hoidon aikana suositellaan täydellisen verenkuvan tutkimista viikoittain. Potilaiden tulee olla tietoisia neutropenian riskistä ja kuumeen merkityksestä. Kuumeinen neutropenia (ruumiinlämpö > 38 °C ja neutrofiilimäärä  $\geq$  1,000 solua/mm<sup>3</sup>) tulee hoitaa kiireellisesti sairaalassa laajakirjoisilla laskimoon annettavilla antibiooteilla.

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

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

### **Heikentynyt maksan toiminta**

Maksan toimintakokeet on suoritettava lähtötilanteessa ja ennen jokaista hoitjaksoa.

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

## **Pahoinvointi ja oksentelu**

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

## **Akuutti kolinerginen oireyhtymä**

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

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

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

## **Hengityselimet**

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

## **Ekstravasaatio**

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

## **Iäkkäät**

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

## **Krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos**

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

## **Munuaistoiminta**

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

## Sädehoito

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

## Sydän

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

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

## Verisuonisto

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

## Muut

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

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

Irinotekaanin samanaikainen käyttö CYP3A4:ää voimakkaasti estävän lääkeaineen (esim. ketokonatsolin) tai sitä indusoivan lääkeaineen (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, apalutamidi) kanssa voi muuttaa irinotekaanin metaboliaa, joten yhteiskäyttöä tulee välttää.

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

Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

**Mäkikuisma:** Irinotekaanin aktiivisen metaboliitin SN-38:n pitoisuus plasmassa pienenee. Suppeassa farmakokineettisessä tutkimuksessa (n = 5), jossa potilaat saivat samanaikaisesti 350 mg/m<sup>2</sup> irinotekaania ja 900 mg mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), irinotekaanin aktiivisen metaboliitin SN-38:n pitoisuus plasmassa pieneni 42 %. Tämän vuoksi mäkikuismaa ei saa antaa irinotekaanin kanssa.

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

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

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

**CYP3A4:n ja/tai UGT1A1:n voimakkaat indusoidijat** (esim. rifampisiini, karbamatsipiini, fenobarbitaali, fenytoiini tai apalutamidi):

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

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

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

**UGT1A1:n estäjät** (esim. atatsanaviiri, ketokonatsoli, regorafeniibi):  
Systeemisen altistuksen irinotekaanin aktiiviselle metaboliitille, SN-38:lle, lisääntymisen riski. Lääkäriin pitää ottaa tämä huomioon, jos yhdistelmän käyttöä ei voida välttää.

**Muut CYP3A4:n estäjät** (esim. kritsotiniibi, idelalisibi):  
Irinotekaanin toksisuuden lisääntymisen riski, mikä on seurausta kritsotiniibin tai idelalisibin aiheuttamasta irinotekaanin metabolian vähenemisestä.

***Käytössä noudatettava varovaisuutta***

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

***Samanaikaista käyttöä harkittava***

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

**Hermo-lihasliitoksen salpaajat:** Yhteisvaikutusten mahdollisuutta irinotekaanin ja hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden välillä ei voida sulkea pois. Koska Irinotecan Accord -valmisteella on antikoliiniesteraasiaktiivisuutta, antikoliiniesteraasiaktiiviset lääkeaineet saattavat pidentää suksametoniumin hermolihaskiitosta salpaavia vaikutuksia ja kumota ei-depolarisoivien lääkeaineiden aiheuttaman hermo-lihasliitossalpausten.

***Muut yhdistelmät***

**5-fluorourasiili/foliinihappo:** 5-fluorourasiilin/foliinihapon samanaikainen käyttö yhdistelmähoitona ei muuta irinotekaanin farmakokinetiikkaa.



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

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

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten ehkäisy

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

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Irinotecan Accord-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on varoitettava, että heitehuimausta tai näköhäiriöitä saattaa esiintyä 24 tunnin kuluessa Irinotecan Accord -infuusion antamisesta, ja kehotettava olemaan ajamatta ja/tai käyttämättä koneita, jos näitä oireita esiintyy.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### **KLIINISET TUTKIMUKSET**

Haittavaikutustietoja on kerätty runsaasti metastasoituneen kolorektaalisyövän tutkimuksista; esiintymistiheydet on esitetty alla. Haittavaikutukset muiden käyttöaiheiden yhteydessä ovat oletettavasti samankaltaisia kuin kolorektaalisyövän yhteydessä.

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

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

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

#### MONOTERAPIA JA MARKKINOILLE TULON JÄLKEINEN SEURANTA

Seuraavassa mainittujen haittavaikutusten katsotaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän irinotekaani-infuusion, ja niitä on ilmoitettu 765 potilaalla, jotka saivat monoterapiaa suositellulla annoksella 350 mg/m<sup>2</sup> kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\leq 1/10$ ), yleinen ( $\leq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\leq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Haittavaikutukset käytettäessä irinotekaania monoterapiana (350 mg/m<sup>2</sup> kolmen viikon välein)</b>		
<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Suosittelun termi</b>
Infektiot	Yleinen	Infektio
	Tuntematon	Pseudomembranoottinen koliitti, joista yksi tapaus on bakteriologisesti dokumentoitu ( <i>Clostridium difficile</i> ), sepsis, sieni-infektiot <sup>a</sup> , virusinfektiot <sup>b</sup>
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia, anemia
	Yleinen	Trombosytopenia, kuumeinen neutropenia
	Tuntematon	Perifeerinen trombosytopenia, johon liittyy trombosyyttivasta-aineiden muodostumista
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyysreaktio, anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
	Tuntematon	Elimistön kuivuminen (ripulin ja oksentelun takia), hypovolemia, hypomagnesemia, tuumorilyysioireyhtymä, hypokalemia, hyponatremia
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon	Sekavuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Kolinerginen oireyhtymä
	Tuntematon	Ohimenevät puhehäiriöt; tapahtuma liittyy joissakin tapauksissa kolinergiseen oireyhtymään, joka havaittiin irinotekaani-infuusion aikana tai pian sen jälkeen, parestesia, päänsärky, pyörtyminen
Sydän	Tuntematon	Hypertensio (infuusion aikana tai sen jälkeen), sydämen ja verenkierron vajaatoiminta*, sydän-

		ja verenkiertohäiriöt (angina pectoris, sydänpysähdys, sydäninfarkti, sydänlihasiskemia), bradykardia
Verisuonisto	Tuntematon	Hypotensio, kasvojen kuumeitus ja punoitus, tromboemboliatapahtumat (valtimotromboosi, aivoinfarkti, aivoverisuonitapahtuma, syvä tromboflebiitti, alaraajan embolia, keuhkoembolia, tromboflebiitti, tromboosi ja äkkikuolema), ääreisverenkiertohäiriö
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	Interstitiaalinen keuhkosairaus, joka ilmenee keuhkoinfiltraatteina, hengenahdistus, hikka
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
	Yleinen	Ummetus
	Tuntematon	Suolitukos, ileus, megakoolon, ruoansulatuskanavan verenvuoto, koliitti (mukaan lukien tyfliitti, iskeeminen ja haavainen koliitti), oireinen tai oireeton haimaentsyymipitoisuuksien suureneminen, ruoansulatuskanavan hiivatulehdus
Maksa ja sappi	Yleinen	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, transaminaasipitoisuuksien (ASAT ja ALAT) suureneminen, bilirubiinipitoisuuden suureneminen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen
	Tuntematon	suurentunut GGTP, maksan rasvoittuminen, steatohepatiitti, suurentunut amylaasipitoisuus, suurentunut lipaasipitoisuus
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Alopesia (palautuva)
	Tuntematon	Ihoreaktiot, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Lihassupistukset tai -krampit
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Munuaisten toiminnan heikkeneminen ja akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, virtsatieinfektio
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Rintakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Limakalvotulehdus, kuume, astenia
	Tuntematon	Infuusiokohdan reaktiot, kipu, kävelyhäiriöt, ekstravasaatio

<sup>a</sup>esim. *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume, bronkopulmonaarinen aspergilloosi, systeeminen kandidiaasi.

<sup>b</sup>esim. *Herpes zoster*, influenssa, hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen, sytomegaloviruksen aiheuttama koliitti.

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

### **Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus (monoterapia)**

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

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

**Neutropeniaa** havaittiin 78,7 %:lla potilaista, ja se oli vaikea (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm<sup>3</sup>) 22,6 %:lla potilaista. Arvioitavissa olevista hoitajaksoista 18 %:ssa neutrofiilimäärä oli alle 1 000 solua/mm<sup>3</sup>, joista 7,6 %:ssa neutrofiilimäärä oli < 500 solua/mm<sup>3</sup>. Täydellinen paraneminen saavutettiin yleensä 22 vuorokaudessa.

**Kuumeista neutropeniaa** raportoitiin 6,2 %:lla potilaista ja 1,7 %:ssa hoitajaksoista. Infektioita esiintyi noin 10,3 %:lla potilaista (2,5 %:ssa hoitajaksoista), ja ne liittyivät vaikeaan neutropeniaan noin 5,3 %:lla potilaista (1,1 %:ssa hoitajaksoista) ja johtivat kahdessa tapauksessa kuolemaan.

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

**Trombosytopeniaa** (< 100 000 solua/mm<sup>3</sup>) havaittiin 7,4 %:lla potilaista ja 1,8 %:ssa hoitajaksoista; 0,9 %:lla potilaista ja 0,2 %:ssa hoitajaksoista trombosyyttimäärä oli  $\geq$  50 000 solua/mm<sup>3</sup>. Lähes kaikki potilaat paranivat 22 vuorokaudessa.

#### **Akuutti kolinerginen oireyhtymä**

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

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

#### **Laboratoriokokeet**

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

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

### **YHDISTELMÄHOITO**

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

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

Asteen 3 ja 4 asteen haittavaikutuksia, joita on raportoitu kapesitabiinin, irinotekaaniin ja bevasitsumabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on havaittu kapesitabiinin monoterapiassa tai on havaittu useammin kuin kapesitabiinin monoterapiassa, ovat: *yleiset, asteen 3 ja asteen 4 haittavaikutukset*: neutropenia, tromboosi/embolia, hypertensio ja

sydäniskemia/sydäninfarkti. Ks. täydelliset tiedot kapesitabiinin ja bevasitsumabin haittavaikutuksista niiden valmisteyhteenvedoista.

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

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

Irinotekaaniin käyttöä kolorektaalisyövän hoitoon on tutkittu yhdessä 5-FU:n ja FA:n kanssa. Kliinisistä tutkimuksista saadut haittavaikutusten turvallisuustiedot osoittivat, että mahdollisesti tai todennäköisesti valmisteeseen liittyviä NCI-asteen 3 tai 4 haittatapahtumia, jotka olivat esiintymistiheydeltään hyvin yleisiä, havaittiin seuraavissa MedDRA-elinjärjestelmäluokissa: veri ja imukudos, ruoansulatuselimistö sekä iho ja ihonalainen kudus.

Seuraavassa mainittujen haittavaikutusten katsotaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän irinotekaani-infuusion, ja niitä on ilmoitettu 765 potilaalla, jotka saivat monoterapiaa suositellulla annoksella 350 mg/m<sup>2</sup> ja 145 potilaalla, jotka saivat irinotekaaniin ja 5-FU/FA:n yhdistelmähoitoa kahden viikon välein suositellulla annostuksella 180 mg/m<sup>2</sup>.

<b>Haittavaikutukset käytettäessä irinotekaania yhdistelmähoitona (180 mg/m<sup>2</sup> kahden viikon välein)</b>		
<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Suosittelutermi</b>
Infektiot	Yleinen	Infektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia, neutropenia, anemia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Hermosto	Hyvin yleinen	Kolinerginen oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi
	Yleinen	Vatsakipu, ummetus
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Transaminaasipitoisuuksien (ASAT ja ALAT) suureneminen, bilirubiinipitoisuuden suureneminen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Alopesia (palautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Limakalvotulehdus, astenia
	Yleinen	Kuume

### **Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus (yhdistelmähoito)**

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

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

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

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

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

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

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

**Trombosytopeniaa** (< 100 000 solua/mm<sup>3</sup>) todettiin 32,6 %:lla potilaista ja 21,8 %:ssa hoitajaksoista. Vaikeaa trombosytopeniaa (< 50 000 solua/mm<sup>3</sup>) ei havaittu.

#### **Akuutti kolinerginen oireyhtymä**

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

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

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

#### **Laboratoriokokeet**

Ohimenevää seerumin (asteen 1 ja 2) ALAT-pitoisuuden suurenemista havaittiin 15 %:lla potilaista, ASAT-pitoisuuden suurenemista 11 %:lla potilaista, alkalisen fosfataasiarvon suurenemista 11 %:lla potilaista ja bilirubiiniarvon suurenemista 10 %:lla potilaista, joilla ei ollut etenevää maksametastasointia. Ohimenevää (asteen 3) ASAT-pitoisuuden suurenemista havaittiin 0 %:lla potilaista, ALAT-pitoisuuden suurenemista 0 %:lla potilaista, alkalisen fosfataasiarvon suurenemista 0 %:lla potilaista ja bilirubiiniarvon suurenemista 1 %:lla potilaista. Asteen 4 pitoisuuksien suurenemista ei havaittu.

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### **Oireet**

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

### **Hoito**

Irinotecan Accord -valmisteele ei tunneta vastalääkettä. Maksimaalinen elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava ripulista johtuvan elimistön kuivumisen estämiseksi ja mahdollisten tulehduksellisten komplikaatioiden hoitamiseksi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX19

## Vaikutusmekanismi

### Kokeelliset tiedot

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

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

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

Irinotekaanin antituumorivaikutuksen lisäksi sen tärkein farmakologinen vaikutus on asetylikoliiniesteriäsin esto.

### Kliiniset tiedot

#### Yhdistelmähoito metastaattisen kolorektaalisyövän ensilinjan hoidossa

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

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

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

	Yhdistelmähoito (n = 198)		Annostus viikon välein (n = 50)		Annostus 2 viikon välein (n = 148)	
	Irinotekaani + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekaani + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekaani + 5-FU/FA	5-FU/FA
Vaste (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-arvo	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	

Mediaaniaika taudin etenemiseen (kk)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-arvo	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Vasteen mediaanikesto (kk)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-arvo	NS		p = 0,043		NS	
Vasteen mediaanikesto ja stabilisaatio (kk)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-arvo	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediaaniaika taudin epäonnistumiseen (kk)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-arvo	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Mediaani eloonjääminen (kk)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-arvo	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5-FU: 5-fluorourasiili

FA: foliinihappo

NS: ei merkitsevä

\*: tutkimussuunnitelman mukainen populaatioanalyysi

Viikon välein tapahtuvassa annostuksessa vaikeaa ripulia esiintyi 44,4 %:lla potilaista, jotka saivat irinotekaanin ja 5-FU/FA:n yhdistelmähoitoa, ja 25,6 %:lla potilaista, jotka saivat pelkkää 5-FU/FA:ta. Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm<sup>3</sup>) esiintyi 5,8 %:lla potilaista, jotka saivat irinotekaanin ja 5-FU/FA:n yhdistelmähoitoa, ja 2,4 %:lla potilaista, jotka saivat pelkkää 5-FU/FA:ta.

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

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

**Yhdistelmähoito bevasitsumabin kanssa:**



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

	<b>AVF2107g</b>	
	<b>Hoitoaara 1 Irinotekaani/5-FU/FA lume</b>	<b>Hoitoaara 2 Irinotekaani/5-FU/FA bevasitsumabi<sup>a</sup></b>
Potilaiden lukumäärä	411	402
Kokonaiseloonjääminen		
Mediaaniaika (kk)	15,6	20,3
95 %:n luottamusväli	14,29–16,99	18,46–24,18
Riskisuhde <sup>b</sup>		0,660
p-arvo		0,00004
Taudin etenemisvapaa aika		
Mediaaniaika (kk)	6,2	10,6
Riskisuhde		0,54
p-arvo		< 0,0001
Kokonaisvaste		
Vaste (%)	34,8	44,8
95 %:n luottamusväli	30,2–39,6	39,9–49,8
p-arvo		0,0036
Vasteen kesto		
Mediaaniaika (kk)	7,1	10,4
25–75 persentiili (kk)	4,7–11,8	6,7–15,0

5 mg/kg 2 viikon välein.

<sup>b</sup>Suhteessa verrokkihaaraan.

#### Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa

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

Alla olevassa taulukossa on yhteenvedo tässä tutkimuksessa saaduista tehokkuustiedoista:

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

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

### Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa

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

Satunnaistetun, kontrolloidun faasin II monikeskustutkimuksen (AIO KRK 0604) väliallyysistä saadut tiedot tukevat kapesitabiinin käyttöä (aloitusannoksella 800 mg/m<sup>2</sup> kahden viikon ajan kolmen viikon välein) irinotekaatin ja bevasitumabin yhdistelmän kanssa ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 115 potilasta satunnaistettiin hoitoon kapesitabiinin, irinotekaatin (XELIRI) ja bevasitumabin yhdistelmällä: kapesitabiini (800 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko), irinotekaani (200 mg/m<sup>2</sup> 30 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja bevasitumabi (7,5 mg/kg 30–90minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Yhteensä 118 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa kapesitabiinin, oksaliplatiinin ja bevasitumabin yhdistelmällä: kapesitabiini (1000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa, jota seuraa 7 vuorokauden tauko), oksaliplatiini (130 mg/m<sup>2</sup> 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). Etenemisvapaa elinaika intent-to-treat-ryhmässä 6 kuukauden kohdalla oli 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).

### **Monoterapia metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoidossa**

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

	<b>Faasi III</b>					
	Irinotekaani vs. tukihoito			Irinotekaani vs. 5-FU		
	Irinotekaani n = 183	Tukihoito n = 90	p-arvot	Irinotekaani n = 127	5-FU n = 129	p-arvot
Etenemismatonta elinaika 6 kk:n kohdalla (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p = 0,03
Eloönjääminen 12 kk:n kohdalla (%)	36,2 *	13,8	p = 0,0001	44,8 *	32,4	p = 0,0351
Mediaani eloonjääminen (kk)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

NA: ei oleellinen.

\*: tilastollisesti merkitsevä ero

Faasin II tutkimuksissa, joissa 455 potilasta sai hoitoa kolmen viikon välein, etenemismatonta elinaika oli 6 kuukauden kohdalla 30 % ja mediaani eloonjääminen oli 9 kuukautta. Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 18 viikkoa.

Lisäksi tehtiin ei-vertailevia vaiheen II tutkimuksia, joissa 304 potilaalle infusoitiin 125 mg/m<sup>2</sup> irinotekaania laskimoon 90 minuutin aikana kerran viikossa neljänä peräkkäisenä viikkona, minkä jälkeen seurasi kahden viikon tauko. Näissä tutkimuksissa mediaaniaika taudin etenemiseen oli 17 viikkoa ja mediaani eloonjääminen oli 10 kuukautta. Samankaltainen turvallisuusprofiili todettiin viikoittaisessa hoito-ohjelmassa, jossa 193 potilaalle annettiin aloitusannoksena 125 mg/m<sup>2</sup>, verrattuna kolmen viikon välein toteutettuun hoitoon. Mediaaniaika ensimmäisen ripuliulosteen ilmaantumiseen oli 11 vuorokautta.

### **Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa kun irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoido ei ole tehonnut:**

Setuksimabin ja irinotekaaniin yhdistelmän tehoa on tutkittu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa. Yhdistelmähoitoa annettiin yhteensä 356 potilaalle, joilla oli epidermaalisen kasvutekijän reseptoria ilmentävä metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja joiden äskettäin saama irinotekaania sisältänyt solunsalpaajahoido ei ollut tuottanut tulosta ja joiden Karnofsky-toimintakykyasteet olivat vähintään 60, mutta joista useimpien Karnofsky-toimintakykyasteet olivat ≤ 80.

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

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

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto näiden tutkimusten tehokkuustuloksista.

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

CI = luottamusväli, DCR = potilaat, joilla sairaus saatiin hallintaan (potilaat, joilla saavutettiin täydellinen hoitovaste, osittainen hoitovaste tai taudin stabilisaatio vähintään 6 viikoksi), ORR = potilaat, joilla saavutettiin objektiivinen hoitovaste (potilaat, joilla saavutettiin täydellinen tai osittainen hoitovaste), OS = kokonaiseloonjääminen, PFS = etenemisvapaa elin aika.

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

#### Potilaat, joilla UGT1A1-entsyymin aktiivisuus on vähentynyt

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

Jos irinotekaania annetaan potilaalle, jonka tiedetään olevan homotsygoottinen UGT1A1\*28:n suhteen, hänelle on annettava tavanomainen aloitusannos. Näitä potilaita on kuitenkin seurattava tarkoin mahdollisen hematologisen toksisuuden varalta. Jos aiemman hoidon yhteydessä on esiintynyt hematologista toksisuutta, potilaan irinotekaaniannoksen pienentämistä on harkittava. Tämän potilasryhmän tarkkaa aloitusannostuksen pienentämisen tarvetta ei tiedetä ja seuraavat annosmuutokset on tehtävä sen mukaan, kuinka potilas sietää hoidon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Tämänhetkiset tiedot ovat riittämättömiä johtopäätösten tekemiseen UGT1A1-genotyypityksen kliinisestä käytöstä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suosittelua annosta  $350 \text{ mg/m}^2$  käytettäessä irinotekaaniin huippupitoisuus plasmassa infuusion päättyessä oli keskimäärin  $7,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$  ja SN-38:n  $56 \text{ ng/ml}$  ja irinotekaaniin AUC-arvo oli keskimäärin  $34 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  ja SN-38:n  $451 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ . SN-38:n farmakokineettisissä parametreissa havaitaan yleensä suuria vaihteluja yksilöiden välillä.

### Jakautuminen

Faasin I tutkimuksessa, jossa 60 potilaalle annettiin irinotekaania  $100\text{--}750 \text{ mg/m}^2$  infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana kolmen viikon välein, jakautumistilavuus oli vakaassa tilassa ( $V_{ss}$ )  $157 \text{ l/m}^2$ .

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

### Biotransformaatio

$^{14}\text{C}$ -leimatus lääkkeen massatasapaino- ja metaboliatutkimukset ovat osoittaneet, että yli 50 % laskimoon annetusta irinotekaaniannoksesta erittyy muuttumattomana lääkkeenä: 33 % ulosteisiin pääasiassa sapen kautta ja 22 % virtsaan.

Seuraavat kaksi metaboliareittiä metaboloivat kumpikin vähintään 12 % annoksesta:

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

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

### Eliminaatio

Irinotekaani poistui elimistöstä joko kaksi- tai kolmivaiheisesti faasin I tutkimuksessa, jossa 60 potilaalle annettiin irinotekaania  $100\text{--}750 \text{ mg/m}^2$  infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana kolmen viikon välein. Puhdistuma plasmasta oli keskimäärin  $15 \text{ l/h/m}^2$ . Keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli kolmivaihemallin ensimmäisessä vaiheessa 12 minuuttia, toisessa vaiheessa 2,5 tuntia ja viimeisessä vaiheessa 14,2 tuntia. SN-38 poistui elimistöstä kaksivaiheisesti siten, että viimeisen vaiheen eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 13,8 tuntia.

Irinotekaanipuhdistuma pienenee noin 40 %, jos potilaan bilirubinemia on 1,5–3 kertaa bilirubiinin normaaliarvon yläraja. Näillä potilailla irinotekaaniannos  $200 \text{ mg/m}^2$  johtaa vastaavaan lääkeainealtistukseen plasmassa kuin  $350 \text{ mg/m}^2$  syöpäpotilailla, joilla on normaalit maksa-arvot.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Niillä ei kuitenkaan todettu mutageenisuutta Amesin testissä.

Rotilla, joita hoidettiin enimmäisannoksella 150 mg/m<sup>2</sup> (joka on alle puolet ihmiselle suositellusta annoksesta) kerran viikossa 13 viikon ajan, ei todettu hoitoon liittyviä kasvaimia 91 viikon kuluttua hoidon päättymisestä.

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

Näiden vaikutusten vaikeusaste oli annosriippuvaista ja vaikutukset korjaantuvia.

#### Lisääntyminen

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Sorbitoli (E420)

Maitohappo

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3. Kesto aika

Avaamattomien injektiopullojen kesto aika on 3 vuotta.

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

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

### 6.4 Säilytys

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

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2 ml:

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

5 ml:

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

15 ml:

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

25 ml:

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

50 ml:

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

Pakkauskoot:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

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

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

### **Laskimonsisäisen infuusion valmistelu:**

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

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

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

### **Hävittäminen:**

Vain kertakäyttöön.

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

MTnr: 33351

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.07.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.05.2021