

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irinotecan Fresenius Kabi 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää 40 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

Yksi 15 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml sisältää 45 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Vaaleankeltainen liuos.

pH: 3,0–3,7

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Irinotecan Fresenius Kabi on tarkoitettu pitkälle edenneen kolorektaalisyövän hoitoon:

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

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Annostussuositus:

Yksinään käytettynä (aikaisemmin hoidetuille potilaille)

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

Yhdistelmähoidossa (aikaisemmin hoitamattomalle potilaalle)

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

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

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

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

Potilaalle annetaan normaalisti sama irinotekaaniannos kuin aiemmin irinotekaania sisältäneen hoito-ohjelman viimeisten hoitosykliden aikana. Irinotekaania saa antaa aikaisintaan yhden tunnin kuluttua setuksimabi-infuusion päättymisestä.

Katso bevasitumabin annostus ja antotapa sen valmisteyhteenvedosta.

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

Annostuksen muuttaminen:

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

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

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

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

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

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

Hoidon kesto:

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

Erityispotilasryhmät:

Maksan vajaatoiminta:

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

- Potilailla, joiden bilirubiiniarvo on enintään 1,5 kertaa normaaliarvon ylärajan irinotekaanihydrokloriditrihydraatin suositusannos on 350 mg/m^2
- Potilailla, joiden bilirubiiniarvo on 1,5–3 kertaa normaaliarvon ylärajan, irinotekaanihydrokloriditrihydraatin suositusannos on 200 mg/m^2 .
- Potilaita, joiden bilirubiiniarvo on yli 3 kertaa normaaliarvon ylärajan, ei tulisi hoitaa Irinotecan Fresenius Kabilla (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.4).

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

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

Viivästynyt ripuli

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

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

Potilaan on heti ensimmäisen ripuliulosteen ilmettyä ryhdyttävä nauttimaan runsaasti elektrolyyttipitoisia juomia ja aloitettava heti asianmukainen ripulilääkitys. Ripulilääkityksen määrää Irinotecan Fresenius Kabia antanut hoitoyksikkö. Kotiuttamisen jälkeen potilaan tulee hankkia valmiiksi hänelle määrätty ripulilääkkeet, jotta hän voi aloittaa ripulin hoidon heti sen ilmetessä. Potilaan on myös ilmoitettava mahdollisesta ripulista lääkärilleen tai Irinotecan Fresenius Kabia antaneelle hoitoyksikölle.

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

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

Antibioottihoidon lisäksi ripulin ilmetessä suositellaan sairaalahoitoa seuraavissa tapauksissa:

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

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

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

Hematologia

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

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

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

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

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

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

Potilaan täydellistä verenkuvaa on seurattava viikoittain, jos bilirubiiniarvot ovat 1,5–3 kertaa viitearvojen yläraja, koska irinotekaanin puhdistuma on tällöin pienentynyt (ks. kohta 5.2) ja hematologisen toksisuuden vaara on siten suurentunut tällä potilasryhmällä. Jos potilaan bilirubiiniarvot ovat yli kolme kertaa viitearvojen yläraja, irinotekaanihoito on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Pahoinvointi ja oksentelu

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

Akuutti kolinerginen oireyhtymä

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

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

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

Hengityshäiriöt

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

Ekstravasaatio

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

Iäkkäät potilaat

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

Krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Sädehoito

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

Sydänsairaudet

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

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

Verisuonisairaudet

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

Muut

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

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

Keltakuumerokote: kuolemaan johtavan yleistyneen reaktion riski rokotteesta johtuen.

Mäkikuisma: Irinotekaanin aktiivisen metaboliitin SN-38:n pitoisuus plasmassa pienenee. Suppeassa farmakokineettisessä tutkimuksessa (n = 5), jossa potilaat saivat samanaikaisesti 350 mg/m² irinotekaa 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: Rokotteesta aiheutuvan yleistyneen, mahdollisesti kuolemaan johtavan reaktion riski. Samanaikainen käyttö irinotekanihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen on vasta-aiheista. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisiin rokotteisiin voi olla tavanomaista heikompi.

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Käytössä noudatettava varovaisuutta

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

Samanaikaista käyttöä harkittava

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

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

Muut yhdistelmät

5-fluorourasiili/foliinihappo: 5-fluorourasiilin tai 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 farmakokineettisten ominaisuuksien vuoksi.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

KLIINISET TUTKIMUKSET

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

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

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

Vaikea-asteista ohimenevää akuuttia kolinergistä oireyhtymää havaittiin hyvin yleisesti.

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

MONOTERAPIA

Seuraavia mahdollisesti tai todennäköisesti irinotekaanin antoon liittyviksi katsottuja haittavaikutuksia on raportoitu 765 potilaalla, jotka saivat monoterapiana suositusannoksia 350 mg/m^2 . Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Irinotekaanimonoterapian (350 mg/m^2 kerran 3 viikossa) yhteydessä raportoidut haittavaikutukset		
MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Suosittelun termi (Preferred Term)
Infektiot	Yleinen	Infektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia
	Hyvin yleinen	Anemia
	Yleinen	Trombosytopenia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Hyvin yleinen	Kolinerginen oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Hyvin yleinen	Oksentelu
	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Hyvin yleinen	Vatsakipu
	Yleinen	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Alopesia (korjautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Limakalvotulehdus
	Hyvin yleinen	Kuume
	Hyvin yleinen	Astenia
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus
	Yleinen	Suurentunut transaminaasipitoisuus (ALAT ja ASAT)
	Yleinen	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus
	Yleinen	Suurentunut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus (monoterapia)

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

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

Ummetusta on havaittu alle 10 %:lla potilaista.

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

Neutrofiilimäärä oli korjautunut täysin tavallisesti päivään 22 mennessä.

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

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

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

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

Lähes kaikki potilaat olivat toipuneet päivään 22 mennessä.

Akuutti kolinerginen oireyhtymä

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

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

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

Laboratoriokokeet

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

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

YHDISTELMÄHOITO

Tässä kohdassa kuvatut haittavaikutukset viittaavat irinotekaaniin.

Siitä ei ole näyttöä, että setuksimabi vaikuttaisi irinotekaaniin turvallisuusprofiiliin tai päinvastoin. Yhdistelmähoidossa setuksimabin kanssa lisäksi raportoidut haittavaikutukset olivat sellaisia, joita voidaan

olettaa esiintyvän setuksimabin käytön yhteydessä (kuten aknetyyppinen ihottuma 88 %:lla potilaista). Ks. irinotekaanin ja setuksimabin yhdistelmää koskevat haittavaikutustiedot näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoista.

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

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

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

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

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

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

Irinotekaaniyhdistelmähoidon (180 mg/m² kerran kahdessa viikossa) yhteydessä raportoidut haittavaikutukset		
MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Suosittelun termi (Preferred Term)
Infektiot	Yleinen	Infektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia
	Hyvin yleinen	Neutropenia
	Hyvin yleinen	Anemia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Hyvin yleinen	Kolinerginen oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Hyvin yleinen	Oksentelu
	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Vatsakipu
	Yleinen	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Alopesia (korjautuva)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Limakalvotulehdus
	Hyvin yleinen	Astenia
	Yleinen	Kuume
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Suurentunut transaminaasipitoisuus (ALAT ja ASAT)
	Hyvin yleinen	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus
	Hyvin yleinen	Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus (yhdistelmähoito)

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

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

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

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

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

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

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

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

Akuutti kolinerginen oireyhtymä

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

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

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

Laboratoriokokeet

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

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

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

MUUT KLIINISISSÄ TUTKIMUKSISSA VIIKOITTAIN ANNETUN IRINOTEKAANIN YHTEYDESSÄ RAPORTOIDUT HAITTAVAIKUTUKSET

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

VALMISTEEN MARKKINOILLE TULON JÄLKEINEN SEURANTA

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Suositeltu termi (Preferred Term)
Infektiot	<ul style="list-style-type: none">• Pseudomembranoottinen koliitti, joista yksi tapaus on bakteriologisesti dokumentoitu (<i>Clostridium difficile</i>)• Sepsis• Sieni-infektiot*• Virusinfektiot†
Veri ja imukudos	<ul style="list-style-type: none">• Trombosytopenia, mihin liittyy trombosyyttivasta-aineita
Immuunijärjestelmä	<ul style="list-style-type: none">• Yliherkkyys• Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<ul style="list-style-type: none">• Elimistön kuivumistila (ripulin tai oksentelun seurauksena)• Hypovolemia
Hermosto	<ul style="list-style-type: none">• Puheen häiriöt, jotka ovat tavallisesti luonteeltaan ohimeneviä; tapahtuma liittyy joissakin tapauksissa kolinergiseen oireyhtymään, joka havaittiin irinotekaanin infuusion aikana tai pian sen jälkeen• Parestesiat• Tahaton lihasten supistelu
Sydän	<ul style="list-style-type: none">• Korkea verenpaine (infuusion aikana tai sen jälkeen)• Sydämen ja verenkierron vajaatoiminta‡
Verisuonisto	<ul style="list-style-type: none">• Matala verenpaine‡
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<ul style="list-style-type: none">• Interstitiaalinen keuhkosairaus, joka ilmenee irinotekaanihoidon aikana melko harvoin keuhkoinfiltraatteina; varhaisvaiheen vaikutuksia, kuten hengenahdistusta, on raportoitu (ks. kohta 4.4).• Hengenahdistus (ks. kohta 4.4)• Hikka
Ruoansulatuselimistö	<ul style="list-style-type: none">• Suolitukos• Ileus: ileustapauksia ilman edeltävää koliittia on myös raportoitu• Megakoolon• Maha-suolikanavan verenvuoto• Koliitti; koliittiin liittyi toisinaan komplisoivina tekijöinä haavaumia, ileus tai infektio• Umpisuolitulehdus• Iskeeminen koliitti• Haavainen koliitti

	<ul style="list-style-type: none"> • Haimaentsyymipitoisuuden oireinen tai oireeton suureneminen • Suolen perforaatio
Maksa ja sappi	<ul style="list-style-type: none"> • Rasvamaksatulehdus • Maksan rasvoittuminen
Iho ja ihonalainen kudος	<ul style="list-style-type: none"> • Ihoreaktiot
Luusto, lihakset ja sidekudos	<ul style="list-style-type: none"> • Lihaskrampit
Munuaiset ja virtsatiet	<ul style="list-style-type: none"> • Munuaisten vajaatoiminta ja akuutti munuaisten vajaatoiminta yleensä potilailla, joilla on vaikea-asteisesta maha-suolikanavan toksisuudesta aiheutunut infektio ja/tai volyyminvaje.[‡] • Munuaisten vajaatoiminta[‡]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<ul style="list-style-type: none"> • Infuusiokohdan reaktiot
Tutkimukset	<ul style="list-style-type: none"> • Suurentunut amylaasipitoisuus • Suurentunut lipaasipitoisuus • Hypokalemia • Hyponatremia, joka liittyy pääasiassa ripuliin ja oksenteluun • Suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (eli ASAT ja ALAT) on raportoitu hyvin harvoin ilman eteneviä maksametastaaseja.
<p>*esim. <i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume, bronkopulmonaarinen aspergilloosi, systeeminen kandidoosi. [†]esim. <i>Herpes zoster</i>, influenssa, B-hepatiitin reaktivaatio, sytomegaloviruskoliitti. [‡] Potilailla, joilla on esiintynyt ripuliin ja/tai oksenteluun liittyneitä elimistön kuivumistiloja tai sepsistä, on havaittu yleisesti munuaisten vajaatoimintaa, matalaa verenpainetta ja sydämen ja verenkierron vajaatoimintaa.</p>	

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 seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Topoisomeraasi I:n estäjäsyntostaatti, ATC-koodi: L01XX19

Vaikutusmekanismi

Kokeista saadut tiedot:

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

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

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

Irinotekaanin antituumorivaikutuksen lisäksi sen tärkein farmakologinen vaikutus on asetyylikoliiniesteriäsin esto.

Kliiniset tiedot:

Ensilinjan yhdistelmähoito metastasoituneessa koolon- tai rektumkarsinoomassa

Yhdistelmähoito foliinihapon ja 5-fluorourasiilin kanssa

Yhdessä faasin III tutkimuksessa 385 potilaalle, joilla oli aikaisemmin hoitamaton metastaattinen kolorektaalisyöpä, annettiin irinotekaanilla joko kahden viikon välein (ks. kohta 4.2) tai viikoittain. Kahden viikon välein toteutettavassa hoidossa annetaan ensimmäisenä päivänä ensin 180 mg/m² irinotekaanilla ja sitten foliinihappoa (200 mg/m² kahden tunnin infuusiona laskimoon) ja 5-fluorourasiilia (400 mg/m² boluksena laskimoon, jonka jälkeen 600 mg/m² 22 tunnin infuusiona laskimoon). Toisena päivänä foliinihappoa ja 5-fluorourasiilia annetaan samoina annoksina ja hoito-ohjelmina. Kerran viikossa toteutettavassa hoidossa irinotekaanilla annetaan 80 mg/m², jota seuraa foliinihappo (500 mg/m² kahden tunnin infuusiona laskimoon) ja sitten 5-fluorourasiili (2300 mg/m² 24 tunnin infuusiona laskimoon). Viikoittaista hoitoa jatketaan kuuden viikon ajan.

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

	Yhdistelmähoidot (n=198)		Viikoittainen annostus (n=50)		Annostus 2 viikon välein (n=148)	
	Irinotekaani + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekaani + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekaani + 5-FU/FA	5-FU/FA
Vaste (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *

p-arvo	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Aika taudin etenemiseen (mediaani, kk)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-arvo	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Vasteen kesto (mediaani, kk)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-arvo	NS		p = 0,043		NS	
Vasteen kesto ja stabilisaatio (mediaani, kk)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-arvo	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Aika hoidon tehon menetykseen (mediaani, kk)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-arvo	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Eloonjäämisen mediaani (kk)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-arvo	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5-FU: 5-fluorourasiili

FA: foliinihappo

NS: Ei merkitsevä

*: Tutkimussuunnitelman mukainen populaatioanalyysi

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

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

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

Yhdistelmähoito bevasitumabin kanssa

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

valmisteyhteenveto. Seuraavassa taulukossa esitetään yhteenveto AVF2107g-tutkimuksesta saaduista, lääkehoidon tehoa koskevista tuloksista.

	AVF2107g	
	Hoitohaara 1 Irinotekaani/5FU/FA+lumelääke	Hoitohaara 2 Irinotekaani/5FU/FA+avastatiini ^a
Potilaiden lkm	411	402
Kokonaiseloonjääminen		
mediaaniaika (kk)	15,6	20,3
95 %:n luottamusväli	14,29–16,99	18,46–24,18
riskisuhde ^b		0,660
p-arvo		0,00004
Taudin etenemisestä vapaa elossaolo		
mediaaniaika (kk)	6,2	10,6
riskisuhde		0,54
p-arvo		< 0,0001
Kokonaisvaste		
osuus (%)	34,8	44,8
95 %:n luottamusväli	30,2–39,6	39,9–49,8
p-arvo		0,0036
Vasteen kesto		
mediaaniaika (kk)	7,1	10,4
25–75 persentiili (kk)	4,7–11,8	6,7–15,0

^a 5 mg/kg joka toinen viikko

^b suhteessa verrokkiryhmään

Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa

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

Tutkimuksesta saadut lääkehoitojen tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

	Koko tutkimuspopulaatio		Villityypin KRAS-geeniä ilmentävä populaatio	
Tilastollinen muuttuja	Setuksimabi ja FOLFIRI (n=599)	FOLFIRI (n=599)	Setuksimabi ja FOLFIRI (n=172)	FOLFIRI (n=176)
ORR				
% (95 %:n luottamusväli)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
p-arvo	0.0038		0.0025	
PFS				
riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,85 (0.726, 0.998)		0,68 (0.501, 0.934)	
p-arvo	0.0479		0.0167	

FOLFIRI= irinotekaani ja 5-FU/FA-infuusio

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

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

Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa

Satunnaistetusta, kontrolloidusta faasin III tutkimuksesta (CAIRO) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin

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

Satunnaistetun kontrolloidun faasin II monikeskustutkimuksen (AIO KRK 0604) välianalyysistä saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 800 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaanin ja bevasitsumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 115 potilasta satunnaistettiin hoitoon kapesitabiinin, irinotekaanin (XELIRI) ja bevasitsumabin 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 bevasitsumabi (7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Yhteensä 118 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa kapesitabiinin, oksaliplatiinin ja bevasitsumabin yhdistelmällä: kapesitabiini (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 bevasitsumabi (7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Intent-to-treat-ryhmän taudista vapaa eloonjääminen oli kuuden kuukauden hoidon jälkeen 80 % (XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä) verrattuna 74 %:iin (XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä). Kokonaisvaste (täydellinen vaste ja osittainen vaste) oli 45 % (XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä) verrattuna 47 %:iin (XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä).

Toisen linjan monoterapia metastasoituneessa kolorektaalikarsinoomassa

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

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

* tilastollisesti merkitsevä ero

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

Lisäksi tehtiin ei-vertailevia faasi II:n tutkimuksia, joissa 304 potilaalle infusoitiin irinotekaaania 125 mg/m² laskimoon 90 minuutin aikana, kerran viikossa, neljänä peräkkäisenä viikkona, jonka jälkeen seurasi kahden

viikon hoitotauko. Näissä tutkimuksissa mediaaniaika taudin etenemiseen oli 17 viikkoa ja elossaoloajan mediaani 10 kuukautta. Samanlainen turvallisuusprofiili todettiin viikoittaisella hoito-ohjelmalla, jossa 193 potilaalle annettiin aloitusannoksena 125 mg/m², kun tätä verrattiin kolmen viikon välein toteutettuun hoitoon. Ensimmäinen ripuliuloste ilmeni päivänä 11 (mediaani).

Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa sen jälkeen kun irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito on epäonnistunut

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

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

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

Seuraavassa taulukossa on esitetty yhteenveto näiden tutkimusten tehoa koskevista tuloksista:

Tutkimus	n	ORR		DCR		PFS (kk)		OS (kk)	
		n (%)	95 % CI	n (%)	95 % CI	mediaani	95 % CI	mediaani	95 % CI
Setuksimabi + irinotekaani									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17.5, 29.1	121 (55,5)	48.6, 62.2	4.1	2.8, 4.3	8.6	7.6, 9.6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9.7, 22.3	84 (60,9)	52.2, 69.1	2.9	2.6, 4.1	8.4	7.2, 10.3
Setuksimabi									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5.7, 18.1	36 (32,4)	23.9, 42.0	1.5	1.4, 2.0	6.9	5.6, 9.1

CI= luottamusväli

DCR= disease control rate (potilaat, joilla saavutettiin täydellinen hoitovaste, osittainen hoitovaste tai taudin stabiiloituminen vähintään 6 viikoksi)

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

OS= overall survival time (kokonaiseloonjäämisaika)

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

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

UGT1A1-entsyymin vähentynyt aktiivisuus

Uridiiniidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi 1A1 (UGT1A1) -entsyymi osallistuu irinotekaanin aktiivisen metaboliitin SN-38:n deaktivaatioon inaktiiviseksi SN-38-glukuronidiksi (SN-38G). UGT1A1-geeni on erittäin polymorfinen, minkä vuoksi yksilöiden välillä esiintyy vaihtelua metaboliakyvyssä. Yhdessä UGT1A1-geenin spesifisessä muunnoksessa polymorfiaa esiintyy promoottorialueella (UGT1A1*28-muunnos). Tähän muunnokseen ja muihin synnynnäisiin UGT1A1-geenin ilmentymän puutoksiin (kuten Crigler-Najjarin ja Gilbertin oireyhtymiin) liittyy tämän entsyymin vähentynyt aktiivisuus. Meta-analyysistä saadut tiedot viittaavat siihen, että jos henkilöllä on Crigler-Najjarin oireyhtymä (tyyppi 1 ja tyyppi 2) tai jos henkilö on homotsygoottinen UGT1A1*28-alleelin suhteen (Gilbertin oireyhtymä), hänellä on suurentunut

hematotoksisuuden (vaikeusaste 3–4) vaara, kun irinotekaania annetaan kohtalaisina tai suurina annoksina (> 150 mg/m²). UGT1A1-genotyypin ja irinotekaanista aiheutuvan ripulin välistä yhteyttä 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 hematotoksisuuden havaitsemiseksi. Jos aiemman hoidon yhteydessä on esiintynyt hematotoksisuutta, potilaan irinotekaanialoitusannoksen 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

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

Seuraavat kaksi reittiä metaboloivat kumpikin vähintään 12 % annoksesta:

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

Plasmassa on eniten muuttumatonta 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 100–750 mg/m² infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana kolmen viikon välein. Puhdistuma plasmasta oli keskimäärin 15 l/h/m². Keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli kolmivaihemallin ensimmäisessä vaiheessa 12 minuuttia, toisessa vaiheessa 2,5 tuntia ja viimeisessä vaiheessa 14,2 tuntia. SN-38 poistui elimistöstä kaksivaiheisesti siten, että viimeisen vaiheen eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 13,8 tuntia.

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Tärkeimpien toksisten vaikutusten (esim. leuko-/neutropenia ja ripuli) voimakkuus irinotekaanilla annetun hoidon aikana on suhteessa altistukseen (AUC) kanta-aineelle ja SN-38-metaboliitille. Pelkkää irinotekaanin käytettäessä havaittiin, että hematologinen toksisuus (valkosolun määrän lasku ja 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 on todettu mutageenisiksi kromosomiaberraatiokokeessa *in vitro* kiinanhamsterin munasarjasoluilla sekä mikrotumakokeessa *in vivo* hiirellä. Niillä ei kuitenkaan todettu mutageenisuutta Amesin testissä.

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

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

Näiden vaikutusten vaikeusaste riippui annoksesta ja vaikutukset olivat korjaantuvia.

Lisääntyminen

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli (E 420)

Maitohappo

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta (avaamaton injektiopullo)

Laimentamisen jälkeen:

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

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektiopullo, joka sisältää irinotekaanihydrokloriditrihydraattia 40 mg/2 ml: kullanuskea tyyppin I lasinen injektiopullo 6 ml.

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

Pakkauksessa 1 injektiopullo.

Injektiopullo, joka sisältää irinotekaanihydrokloriditrihydraattia 100 mg/5 ml: kullanuskea tyyppin I lasinen injektiopullo 6 ml.

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

Pakkauksessa 1 injektiopullo.

Injektiopullo, joka sisältää irinotekaanihydrokloriditrihydraattia 300 mg/15 ml: kullanuskea tyyppin I lasinen injektiopullo 20 ml.

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

Pakkauksessa 1 injektiopullo.

Injektiopullo, joka sisältää irinotekaanihydrokloriditrihydraattia 500 mg/25 ml: kullanuskea tyyppin I lasinen injektiopullo 30 ml.

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

Pakkauksessa 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

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

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

Laskimonsisäisen infuusion valmistus

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

Laimentaminen

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

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

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

Valmistuksen aikaiset turvaohjeet

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

Hävittäminen

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
Rapsgatan 7
75174 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23899

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.2.2010/16.3.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.12.2020