

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, RAS-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 bevasitumabin 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 -infuusioneste tulee infusoida ääreis- tai keskuslaskimoon.

Suositteltu annostus:

Monoterapia (aiemmin hoidetulle potilaalle):

Irinotecan Accord -valmisteen suositeltu annostus on 350 mg/m² 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/m² 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 hoitokausien aikana. Irinotekaania saa antaa aikaisintaan yhden tunnin kuluttua setuksimabi-infuusion 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], trombositopenia ja asteen 4 leukopenia)
- ei-hematologinen toksisuus (aste 3–4).

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

Katso bevasitsumabin valmisteyhteenvedosta, mihin toimenpiteisiin on ryhdyttävä bevasitsumabin aiheuttamien haittavaikutusten yhteydessä.

Kapesitabiinin valmisteyhteenvedossa suositellaan aloitusannoksen pienentämistä annokseen 800 mg/m² 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 ≥ 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 maksatoksisuuden 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/m².
- Irinotecan Accord -valmisteen suositeltu annostus potilaille, joiden bilirubiiniarvot ovat 1,5–3 kertaa normaalin yläraja, on 200 mg/m².
- 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 potilaille 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).

Pediatriiset 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 hävittämiseksi 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. kohdat 4.4 ja 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 sytotoksisen 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 ilmaantua 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 ≤ 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/mm³).

Antibiootihoidon 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 aiemmillä hoitjaksoilla esiintynyt viivästynyttä ripulia.

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

Hematologia

Kliinisissä 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 veren kuvan tutkimista viikoittain. Potilaiden tulee olla tietoisia neutropenian riskistä ja kuumeen merkityksestä. Kuumeinen neutropenia (ruumiinlämpö > 38 °C ja neutrofiilimäärä $\geq 1,000$ solua/mm³) 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

Antiemettistä 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.

Ekstravasatio

Vaikka irinotekaani ei olekaan tunnettu nesterakkuloiden aiheuttaja, varovaisuutta on noudatettava ekstravasation välttämiseksi ja infuusiokohtaa tarkkailtava tulehduksen merkkien varalta. Ekstravasation 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 tulehdussellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos

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

Munuaistoiminta

Suurentuneita seerumin kreatiiniipitoisuuksia 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 irinotekaaniin annon jälkeen. Lääkäreiden on hoidettava varoen sellaisia potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet laajaa sädehoitoa (esim. > 25 % luuytimestä 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.

UGT1A1-entsyymin vähentynyt aktiivisuus

Potilailla, joilla UGT1A1-entsyymin metabolinen aktiivisuus on heikko, kuten potilailla, joilla on Gilbertin oireyhtymä (esim. homotsygoottisuus varianttien UGT1A1*28 tai *6 suhteen), neutropenian ja ripulin riski on suurentunut irinotekaanihoidon jälkeen. Tämä riski suurenee irinotekaaniannoksen suurentuessa. Vaikka tarkkaa aloitusannoksen pienentämistä ei ole määritetty, on harkittava pienempää irinotekaaniannosta potilaille, joilla UGT1A1-entsyymin metabolinen aktiivisuus on heikko, erityisesti potilaille, joille annetaan > 180 mg/m² :n annoksia tai heikkokuntoisille potilaille. On huomioitava soveltuvien kliinisten suositusten annossuositukselle potilasryhmälle. Myöhempiä annoksia voidaan suurentaa sen mukaan, kuinka yksittäinen potilas sietää hoidon. UGT1A1-genotyypitystä voidaan käyttää tunnistamaan potilaat, joilla on suurempi vaikean neutropenian ja ripulin riski. Hoitoa edeltävän genotyypityksen kliininen hyöty on kuitenkin epävarma, koska UGT1A1:n polymorfia ei selitä kaikkea irinotekaanihoidon aiheuttamaa toksisuutta (ks. kohta 5.2).

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.

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

Ehkäisy naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi/miehet:

Mahdollisen genotoksisuuden vuoksi hedelmällisessä iässä olevia naispotilaita on neuvottava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 6 kuukautta viimeisen irinotekaaniannoksen jälkeen.

Mahdollisen genotoksisuuden vuoksi miespotilaita, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 3 kuukautta viimeisen irinotekaaniannoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Imetys

Mahdollisten imeväisillä ilmaantuvien haittavaikutusten vuoksi imettäminen on lopetettava Irinotecan Accord -valmisteen käytön ajaksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Apuaineita koskeva varoitus:

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

Vauvoilla ja pienillä lapsilla (alle 2-vuotiailla) ei välttämättä ole vielä diagnosoitu perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia (HFI). Fruktoosia sisältävien lääkevalmisteiden antaminen suonensisäisesti saattaa olla henkeä uhkavaa henkilöillä, joilla on HFI, eikä niitä pidä antaa kyseiselle väestölle, ellei ole kliinisesti aivan välttämätöntä, eikä muita vaihtoehtoja ole saatavilla.

Yksityiskohtainen HFI-oireisiin liittyvä potilashistoria on tarkistettava jokaiselta potilaalta ennen tämän lääkevalmisteen antamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia injektiopulloa kohti, eli se on olennaisesti natriumiton.

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/m² 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 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, fenytoiini tai apalutamidi):

Pienentyneen irinotekaanin-, SN-38- ja SN-38:n glukuronidation riskin 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 pienenemisenä vähintään puoleen. CYP3A4-entsyymien induktion lisäksi glukuronidation 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 aminopentanonahapon (APC) AUC-arvoa 87 % ja suurensi SN-38:n AUC-arvoa 109 % verrattuna hoitoon pelkällä irinotekaanilla.

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

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

Samanaikainen käyttö on otettava huomioon

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 hermolihaskiitos salpaavia vaikutuksia ja kumota ei-depolarisoivien lääkeaineiden aiheuttaman hermo-lihasliitossalpauksen.

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, saattavat pahentaa irinotekaanin haittavaikutuksia, kuten luuydinlamaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy

Mahdollisen genotoksisuuden vuoksi, hedelmällisessä iässä olevia naispotilaita on neuvottava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää irinotekaanihoidon aikana ja 6 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Mahdollisen genotoksisuuden vuoksi, miespotilaita, jonka kumppani voi tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Raskaus

On olemassa rajattua tietoa irinotekaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Irinotekaanin on osoitettu olevan sikiötoksinen ja teratogeeninen eläimillä (ks. kohta 5.3). Siten eläintutkimusten ja irinotekaanin vaikutusmekanismien perusteella irinotekaanin ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten ei pidä aloittaa irinotekaanihoitoa ennen kuin raskaus on poissuljettu. Raskautta on vältettävä, jos jompikumpi kumppani saa irinotekaanin.

Imetys

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että irinotekaani ja sen metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Koska on olemassa riski, että irinotekaanihoito aiheuttaa imeväiselle haittavaikutuksia, rintaruokinta on lopetettava hoidon ajaksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hedelmällisyys

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

Ennen Irinotecan Accord -hoidon aloittamista harkitse potilaiden neuvomista sukusolujen säilömisestä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Irinotecan Accord -valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on varoitettava, että heitehuimausta tai näköhäiriöitä saattaa esiintyä 24 tunnin kuluessa Irinotecan Accord -infuusion antamisesta, ja kehoitettava 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 kumuloinut. 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

Seuraavassa mainittujen haittavaikutusten katsotaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän irinotekaani-infuusioon, ja niitä on ilmoitettu 765 potilaalla, jotka saivat monoterapiaa suositellulla annoksella 350 mg/m². Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssluokassa 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).

Haittavaikutukset käytettäessä irinotekaania monoterapiana (350 mg/m² kolmen viikon välein)		
MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Suosittelutermi
Infektiot	Yleinen	Infektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia, anemia
	Yleinen	Trombosytopenia, kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Hermosto	Hyvin yleinen	Kolinerginen oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
	Yleinen	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Alopesia (palautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Limakalvotulehdus, kuume, astenia
Tutkimukset	Yleinen	Veren kreatiniini, transaminaasiarvotpitoisuuden suureneminen, transaminaasipitoisuuksien (ALAT ja ASAT), bilirubiiniarvo) suureneminen, veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen ja alkalinen fosfataasiveren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus (monoterapia)

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

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

Neutropeniaa havaittiin 78,7 %:lla potilaista, ja se oli vaikea (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³) 22,6 %:lla potilaista. Arvioitavissa olevista hoitajaksoista 18 %:ssa neutrofiilimäärä oli alle 1 000 solua/mm³, joista 7,6 %:ssa neutrofiilimäärä oli < 500 solua/mm³. 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/mm³) 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/mm³. 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 maksametastasoitua.

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 setuksimabihoitoon yhteydessä on odotettavissa (kuten aknetyyppinen ihottuma 88 %:lla). Ks. tiedot irinotekaaniin ja setuksimabin yhteiskäytön haittavaikutuksista myös kunkin valmisteen valmisteyhteenvedosta.

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*: yliherkkyysreaktiot, 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 bevasitumabin 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 bevasitumabin haittavaikutuksista niiden valmisteyhteenvedoista.

Asteen 3 hypertensio oli tärkein merkittävä riski, joka liittyi bevasitumabin 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 bevasitumabin yhteiskäytön haittavaikutuksista bevasitumabin 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-infuusioon, ja niitä on ilmoitettu 765 potilaalla, jotka saivat monoterapiaa suositellulla annoksella 350 mg/m² ja 145 potilaalla, jotka saivat irinotekaaniin ja 5-FU/FA:n yhdistelmähoitoa kahden viikon välein suositellulla annostuksella 180 mg/m².

Haittavaikutukset käytettäessä irinotekaania yhdistelmähoitona (180 mg/m² kahden viikon välein)		
MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Suosittelun termi
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
Ruoansulatuseelimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi
	Yleinen	Vatsakipu, ummetus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Transaminaasipitoisuuksien (ASAT ja ALAT) suureneminen, veren 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)

Vaikeaa ripulia havaittiin 13,1 %:lla potilaista, jotka noudattivat ripulin hoitosuosituksia.

Arvioitavissa olevista hoitajaksoista 3,9 %:ssa ilmeni vaikeaa ripulia.

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/mm³) 9,8 %:lla potilaista. Arvioitavissa olevista hoitajaksoista 67,3 %:ssa neutrofiilimäärä oli alle 1 000 solua/mm³, joista 2,7 %:ssa neutrofiilimäärä oli < 500 solua/mm³. 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/mm³) todettiin 32,6 %:lla potilaista ja 21,8 %:ssa hoitajaksoista. Vaikeaa trombosytopeniaa (< 50 000 solua/mm³) ei havaittu.

Akuutti kolinerginen oireyhtymä

Vaikeaa 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 maksametastasoitua. Ohimenevää (asteen 3) ASAT-pitoisuutta havaittiin 0 %:lla potilaista, ALAT-pitoisuutta 0 %:lla potilaista, alkalisesta fosfataasiarvoa 0 %:lla potilaista ja bilirubiiniarvoa 1 %:lla potilaista. Asteen 4 pitoisuuksia ei havaittu.

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

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

MUITA HAITTATAPAHTUMIA, JOITA RAPORTOITIIN KLIINISISSÄ TUTKIMUKSISSA VIIKOITTAIN ANNETTAVAN IRINOTEKAANIHOIDON YHTEYDESSÄ

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

MYYN TIINTULON JÄLKEINEN HAITTASEURANTA

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

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Suosittelutermi
Infektiot	Pseudomembranoottinen koliitti, joista yksi on dokumentoitu bakteriologisesti (<i>Clostridium difficile</i>) Sepsis Sieni-infektiot* Virusinfektiot†
Veri ja imukudos	Trombosytopenia, jossa trombosyyttivastaineita
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Kuivuminen (johtuen ripulista ja oksentelusta) Hypovolemia
Hermosto	Puhehäiriö, joka on yleensä ohimenevä, joissakin tapauksissa tapahtuma liitetään kolinergiseen oireyhtymään, jota havaittiin irinotekaanin infuusion aikana tai lyhyen aikaa sen jälkeen Parestesia Tahattomat lihassupistukset
Sydän	Hypertensio (infuusion aikana tai sen jälkeen) Sydän- ja verenkiertokollapsi‡
Verisuonisto	Hypotensio‡
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Interstitiaalinen keuhkosairaus, jossa näkyy keuhkojen infiltraatiota, on melko harvinainen irinotekaanihoidon aikana; varhaisia vaikutuksia, kuten dyspneaa, on raportoitu (ks. kohta 4.4). Dyspnea (ks. kohta 4.4) Hikka
Ruoansulatuselimistö	Suolitukos Ileus: ileustapahtumia ilman edeltävää koliittia on myös raportoitu Jättikoolon Mega koolon

	Maha-suolikanavan verenvuoto Koliitti; joissakin tapauksissa koliittia komplisoi haavauma, verenvuoto, ileus tai infektio. Umpisuolitulehdus Iskeeminen koliitti Haavainen koliitti HaimaentsyymitOireinen tai oireeton haimaentsyymien pitoisuuksien suureneminen Suolen puhkeama
Maksa ja sappi	Steatohepatiitti Maksan rasvoittuminen
Iho ja ihonalainen kudus	Ihoreaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos	Kouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten toiminnan huononeminen ja munuaisten äkillinen vajaatoiminta, yleensä potilailla, jotka saavat infektion ja/tai joiden nestetilavuus on vähentynyt vaikeiden maha-suolikanavan toksisuuksien vuoksi [‡] Munuaisten vajaatoiminta [‡]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan reaktio
Tutkimukset	AmylaasiarvotAmylaasipitoisuuksien suureneminen LipaasiarvotLipaasi pitoisuuksien suureneminen Hypokalemia Hyponatremia, joka useimmiten liittyy ripuliin ja oksenteluun transaminaasiarvojaTransaminaasipitoisuuksien (eli ASAT ja ALAT) suurenemista ilman etenevää maksametastaasia onraportoituon raportoitu hyvin harvoin.

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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 ilmoitettu. Tällaiset annokset voivat olla kuolemaan johtavia. Ilmoitetuista häirtävaikutuksista 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: Antineoplastiset lääkeaineet, topoisomeraasi I:n estäjät
ATC-koodi: L01CE02

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 irinotekaania 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 irinotekaania 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 adenokarsinomat) ja ihmisen vieraslajisiirteissä (Co-4 koolonin adenokarsinooma, Mx-1 maitorauhasen adenokarsinooma, ST-15 ja SC-16 mahalaukun adenokarsinomat). Irinotekaani on aktiivinen myös P-glykoproteiinin MDR:ää ilmentävissä kasvaimissa (vinkristiinille ja doksorubisiinille resistentit P388-leukemiat).

Irinotekaanin antituumorivaikutuksen lisäksi sen tärkein farmakologinen vaikutus on asetyylikoliiniesteriäsin esto.

Kliiniset tiedot

Yhdistelmähoito metastatittisen kolorektaalisyövän ensilinjan hoidossa

Yhdistelmähoito foliinihapon ja 5-fluorourasiilin kanssa

Yhdessä faasin III tutkimuksessa 385:lle aiemmin hoitamattomalle potilaalle, joilla oli metastatittinen kolorektaalisyöpä, annettiin irinotekaania joko kahden viikon välein (ks. kohta 4.2) tai viikoittain. Kahden viikon välein toteutettavassa hoidossa annetaan ensin irinotekaania 180 mg/m² päivänä 1 ja sen jälkeen infuusiona foliinihappoa (200 mg/m² kahden tunnin infuusiona laskimoon) ja 5-fluorourasiilia (400 mg/m² boluksena laskimoon, ja sen jälkeen 600 mg/m² 22 tunnin infuusiona laskimoon). Päivänä 2 annetaan foliinihappoa ja 5-fluorourasiilia samoilla annoksilla ja hoito-

ohjelmilla. Kerran viikossa toteutettavassa hoidossa irinotekaaniin annos on 80 mg/m², jota seuraa foliinihappoinfuusio (500 mg/m² kahden tunnin aikana laskimoon) ja sitten 5-fluorourasiili-infuusio (2 300 mg/m² 24 tunnin aikana laskimoon) kuuden viikon ajan.

Irinotekaaniin 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 eloonjäämien (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 irinotekaaniin ja 5-FU/FA:n yhdistelmähoitoa, 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 mediaaniaika toimintakyvyn selkeään huononemiseen oli merkitsevästi pitempi irinotekaaniyhdistelmähoitoa saaneissa ryhmässä kuin pelkkää 5-FU/FA:ta saaneissa ryhmässä (p = 0,046).

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

Yhdistelmähoito bevasitumabin kanssa:

Faasin III satunnaistetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin bevasitumabin ja irinotekaani/5-FU/FA:n yhteiskäyttöä ensilinjan hoitona metastasoituneessa koolon- tai rektumkarsinoomassa (tutkimus AVF2107g). Bevasitumabin 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 bevasitumabin valmisteyhteenveto. Alla olevassa taulukossa on yhteenveto AVF2107g-tutkimuksen tehokkuustuloksista.

	AVF2107g	
	Hoitohaara 1 Irinotekaani/5-FU/FA lume	Hoitohaara 2 Irinotekaani/5-FU/FA bevasitumabia
Potilaiden lukumäärä	411	402
Kokonaiseloonjääminen		
Mediaaniaika (kk)	15,6	20,3
95 %:n luottamusväli	14,29–16,99	18,46–24,18
Riskisuhde		0,660
p-arvo		0,00004
Taudin etenemisvapaa aika		
Mediaaniaika (kk) Riskisuhde	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.

bSuhteessa verrokkihaaraan.

Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa

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

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto tässä tutkimuksessa saaduista tehokkuustiedoista:

Muuttuja/tunnusluku	Kokonaisjoukko		Villityypin KRAS-geeniä ilmentävä joukko	
	Setuksimabi + FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Setuksimabi + FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
ORR				
% (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	
PFS				
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 elinikä.

Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa

Satunnaistetusta, kontrolloidusta faasin III tutkimuksesta (CAIRO) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 1 000 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein) ja irinotekaaniin 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/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), toisen linjan hoitona irinotekaani (350 mg/m² päivänä 1) ja kolmannen linjan hoitona kapesitabiinin (1 000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmä. Yhdistelmähoidossa ensilinjan hoitona oli kapesitabiinin (1 000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja irinotekaaniin (250 mg/m² päivänä 1) yhdistelmä (XELIRI) ja toisen linjan hoitona kapesitabiinin (1 000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmä. Kaikki hoitokaksot toteutettiin kolmen viikon välein. Ensilinjan hoidossa etenemisvapaan 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) välianalyysistä saadut tiedot tukevat kapesitabiinin käyttöä (aloitusannoksella 800 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein) irinotekaaniin ja bevasitsumabin yhdistelmän kanssa ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 115 potilasta satunnaistettiin hoitoon kapesitabiinin, irinotekaaniin (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 30–90minuutin 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). Etenemisvapaa elin aika intent-to-treat-ryhmässä 6 kuukauden kohdalla oli 80 % (XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä) verrattuna 74 %:iin (XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä). Kokonaisvaste (täydellinen vaste ja osittainen vaste) oli 45 % (XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä) verrattuna 47 %:iin (XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä).

Monoterapia metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoidossa

Faasin II/III klinisiin tutkimuksiin osallistui yli 980 potilasta, joilla oli metastaatinen 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.

	Faasi III					
	Irinotekaani vs. tukihoido			Irinotekaani vs. 5-FU		
	Irinotekaani n = 183	Tukihoido n = 90	p-arvot	Irinotekaani n = 127	5-FU n = 129	p-arvot
Etenemisvapaa elin aika 6 kk:n kohdalla (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p = 0,03
Eloonjääminen 12 kk:n kohdalla (%)	36,2 *	13,8	p = 0,0001	44,8 *	32,4	p = 0,035 1
Mediaani eloonjääminen (kk)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,035 1

NA: ei oleellinen.

*: tilastollisesti merkitsevä ero

Faasin II tutkimuksissa, joissa 455 potilasta sai hoitoa kolmen viikon välein, etenemisvapaa elin aika 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/m² 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/m², verrattuna kolmen viikon välein toteutettuun hoitoon. Mediaaniaika ensimmäisen ripuliulosteen ilmaantumiseen oli 11 vuorokautta.

Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa kun irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito ei ole tehonnut:

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suosittelua annosta 350 mg/m² käytettäessä irinotekaanin huippupitoisuus plasmassa infuusion päättyessä oli keskimäärin 7,7 µg/ml ja SN-38:n 56 ng/ml ja irinotekaanin AUC-arvo oli keskimäärin 34 µg.h/ml ja SN-38:n 451 ng.h/ml. SN-38:n farmakokineettisissä parametreissa havaitaan yleensä suuria vaihteluja 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 *in vitro* oli noin 65-prosenttista ja SN-38:n noin 95-prosenttista.

Biotransformaatio

¹⁴C-leimatun 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:

- Karboksyyliesterasaasien 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 piperidiinirengaan aukeamiseen ja aminopentanohappojohdoksen (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 100-750 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 bilirubiinin normaaliarvon yläraja. Näillä potilailla irinotekaaniannoksen 200 mg/m² johtaa vastaavaan lääkeainealtistukseen plasmassa kuin 350 mg/m² syöpäpotilailla, joilla on normaalit maksa-arvot.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irinotekaanin populaatiofarmakokineettinen analyysi on tehty 148 potilaalla, joilla oli metastaattinen 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 farmakokineetiikka 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 irinotekaaia käytettäessä havaittiin, että hematologinen toksisuus (valkosolumäärän lasku ja pienin neutrofiilimäärä) tai ripulin vaikeusaste korreloivat merkittävästi sekä irinotekaanin että SN-38-metaboliitin AUC-arvojen kanssa.

Potilaat, joilla UGT1A1-entsyymin aktiivisuus on vähentynyt

Uridiini-difosfaattiglukuronosyylitransferaasi 1A1 (UGT1A1) -entsyymi osallistuu irinotekaanin aktiivisen metaboliitin SN-38:n deaktivaatioon inaktiiviseksi SN-38-glukuronidiksi (SN-38G). UGT1A1-geeni on erittäin polymorfinen, minkä vuoksi metaboliakyvyssä esiintyy vaihtelua yksilöiden välillä. Parhaiten luonnehditut UGT1A1:n geneettiset variantit ovat UGT1A1*28 ja UGT1A1*6. Nämä variantit ja muut synnynnäiset puutokset UGT1A1-geenin ilmentymässä (kuten Gilbertin oireyhtymä ja Crigler-Najjarin oireyhtymä) liittyvät tämän entsyymin vähentyneeseen aktiivisuuteen.

Potilailla, jotka ovat UGT1A1:n heikkoja metaboloijia (esim. homotsygoottisia UGT1A1*28- tai *6-varianteille), on vaikeiden haittavaikutusten, kuten neutropenian ja ripulin, lisääntynyt riski irinotekaanin annon jälkeen SN-38:n akkumulaation seurauksena. Useista meta-analyseista saatujen tietojen mukaan riski on suurempi potilailla, jotka saavat irinotekaaniansa, jotka ovat >180 mg/m² (ks. kohta 4.4).

Niiden potilaiden tunnistamiseksi, joilla on vaikean neutropenian ja ripulin suurentunut riski, voidaan käyttää UGT1A1-tyypitystä. Homotsygoottista UGT1A1*28:a esiintyy 8–20 %:n tiheydellä eurooppalaisessa, afrikkalaisessa, Lähi-Idän ja Latino-väestössä. *6-variantti on lähes olematon näissä väestöissä. Itä-Aasian väestössä *28/*28:n esiintymistiheys on noin 1–4 %, 3–8 % *6/*28:n suhteen ja 2–6 % *6/*6:n variantin suhteen. Keski- ja Etelä-Aasian väestössä *28/*28:n esiintymistiheys on noin 17 %, 4 % *6/*28:n suhteen ja 0,2 % *6/*6:n variantin suhteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Niillä ei kuitenkaan todettu mutageenisuutta Amesin testissä.

Rotilla, joita hoidettiin enimmäisannoksella 150 mg/m² (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 Kestoaika

Avaamattomien injektioipullojen 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 pakkaus koko (pakkauskoot)

2 ml:

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

5 ml:

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

15 ml:

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

25 ml:

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

50 ml:

Irinotecan Accord on pakattu 50 ml:n tyyppin I kullanuskeasta lasista valmistettuun injektioipulloon,

joka on suljettu harmaalla westar silikonikumitulpalla ja oranssilla auki napsautettavalla alumiinikorkilla.

Pakkauskoot:

2 ml
5 ml
15 ml
25 ml
50 ml

Kaikkia pakkauskokoja 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 suojatakkia. 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 lääkevalmisteiden tavoin irinotekaaniliuos on valmistettava aseptisesti (ks. kohta 6.3).

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

Vedä injektiopullostasi 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 laimentamiseen ja antoon käytetyt tai sen kanssa muutoin kosketuksiin joutuneet välineet on hävitettävä sytotoksisten aineiden käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr: 33351

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.07.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.05.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 20 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat motsvarande 17,33 mg irinotekan.

En injektionsflaska à 2 ml innehåller 40 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (40 mg/2 ml)

En injektionsflaska à 5 ml innehåller 100 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (100 mg/5 ml)

En injektionsflaska à 15 ml innehåller 300 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (300 mg/15 ml)

En injektionsflaska à 25 ml innehåller 500 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (500 mg/25 ml)

En injektionsflaska à 50 ml innehåller 1 000 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (1 000 mg/50 ml)

Hjälpämne med känd effekt

En ml innehåller 45 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En ljusgul klar lösning, praktiskt taget fri från partiklar. pH mellan cirka 3,0 och 3,8 och osmolalitet mellan cirka 270 och 330 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Irinotecan Accord är avsett för behandling av patienter med avancerad kolorektal cancer:

- I kombination med 5-fluorouracil och folinsyra till patienter som inte tidigare fått kemoterapi för avancerad sjukdom
- Som monoterapi till patienter som har sviktat på etablerad 5-fluorouracilbaserad behandlingsregim.

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

Irinotecan Accord i kombination med 5-fluorouracil, folinsyra och bevacizumab är avsett som primär behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer.

Irinotecan Accord i kombination med kapecitabin med eller utan bevacizumab är avsett som primär behandling till patienter med metastaserande kolorektalcancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Endast för vuxna. Irinotecan Accord, koncentrat till infusionsvätska, lösning, infunderas i en perifer eller central ven.

Rekommenderad dos:

Monoterapi (till tidigare behandlad patient):

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

Kombinationsbehandling (till tidigare obehandlad patient):

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

- Irinotecan Accord plus 5-FU/folinsyra enligt tvåveckorsschema

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

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

Vanligtvis administreras samma dos irinotekan som under de senaste cyklerna av den tidigare irinotekanbehandlingen. Irinotekan ska administreras tidigast 1 timme efter avslutad infusion av cetuximab.

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

För dosering och administreringsätt vid kombinationsbehandling med kapecitabin, se avsnitt 5.1 och produktresumén för kapecitabin.

Dosjusteringar:

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

Inför start av nästa infusionsbehandlingskur bör dosen av Irinotecan Accord, och av 5-FU i förekommande fall, reduceras i enlighet med den svåraste graden av biverkning som observerades vid föregående infusion. Behandlingsuppehåll bör göras under 1-2 veckor för att tillåta återhämtning från behandlingsrelaterade biverkningar.

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

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

Rekommendationer för dosjusteringar av cetuximab vid kombinationsbehandling med irinotekan måste följas, se produktinformationen för detta läkemedel.

Information om åtgärder vid biverkningar orsakade av bevacizumab finns i produktresumén för bevacizumab.

I kombination med kapecitabin för patienter 65 år eller äldre rekommenderas en dosreduktion av startdosen för kapecitabin till 800 mg/m² två gånger dagligen enligt produktresumén för kapecitabin. Se även rekommendationer för dosjustering vid kombinationsbehandling angivet i produktresumén för kapecitabin.

Behandlingstidens längd:

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

Speciella populationer:

Patienter med nedsatt leverfunktion:

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

- Hos patienter med bilirubinvärden upp till 1,5 gånger över det övre normalvärdet är den rekommenderade dosen Irinotecan Accord 350 mg/m².
- Hos patienter med bilirubinvärden mellan 1,5 och 3 gånger över det övre normalvärdet är den rekommenderade dosen Irinotecan Accord 200 mg/m².
- Patienter med bilirubinvärden högre än 3 gånger över det övre normalvärdet ska inte behandlas med Irinotecan Accord (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Irinotecan Accord rekommenderas inte för användning hos patienter med nedsatt njurfunktion eftersom studier på denna patientgrupp saknas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre:

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts på äldre. Dosen till dessa patienter ska dock väljas med omsorg, då nedsatta organfunktioner är vanligare hos äldre. Denna population kräver en mer intensiv övervakning (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

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

Administreringsätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Irinotecan Accord koncentrat till infusionsvätska, lösning är cytotoxiskt. För information om spädning samt särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller tarmobstruktion (se avsnitt 4.4).

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Bilirubin > 3 gånger det övre normalvärdet (se avsnitt 4.4).
- Svår benmärgssvikt.
- Allmäntillstånd enligt WHO > 2.
- Samtidig användning av johannesört (se avsnitt 4.5).
- Levande försvagade vacciner (se avsnitt 4.5).

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Med beaktande av biverkningarnas art och frekvens ska Irinotecan Accord endast förskrivas i följande fall efter att den förväntade nyttan vägts mot de eventuella riskerna med behandlingen:

- till patienter som har en riskfaktor, särskilt de med allmäntillstånd enligt WHO = 2.
- i de få sällsynta fall där det bedöms att patienten troligen inte kommer att följa rekommendationerna för behandling av biverkningar (behov av omedelbar och förlängd behandling mot diarré kombinerat med högt vätskeintag vid uppkomst av fördröjd diarré). Noggrann övervakning på sjukhus rekommenderas för dessa patienter.

När Irinotecan Accord används som monoterapi förskrivs det vanligtvis med doseringsschemat dosering var 3:e vecka. Emellertid kan doseringsschemat dosering varje vecka (se avsnitt 5.1) övervägas till patienter som behöver noggrann uppföljning eller som har uttalad risk för svår neutropeni.

Fördröjd diarré

Patienterna ska uppmärksammas på risken för fördröjd diarré som kan inträffa när som helst 24 timmar efter administrering av irinotekan och fram till nästa behandlingskur. Vid monoterapi var mediantiden till den första flytande avföringen 5 dagar efter infusion av Irinotecan Accord. Patienterna ska omedelbart informera läkaren om att de har fått diarré och lämplig behandling ska inledas snarast.

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

Så snart som den första flytande avföringen uppkommer ska patienten börja dricka stora volymer vätska som innehåller elektrolyter, och en adekvat behandling mot diarré måste inledas omedelbart. Denna behandling mot diarré bör ordineras av den avdelning som administrerat Irinotecan Accord. Efter utskrivning från sjukhuset bör patienterna få tillgång till de ordinerade läkemedlen för att omgående behandla diarrén så snart den uppkommer. Dessutom måste patienterna informera läkaren eller avdelningen som givit Irinotecan Accord när/om diarré uppkommit.

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

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

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

- Om diarrén åtföljs av feber.
- Vid svår diarré (som kräver intravenös hydrering).
- Om diarrén inte upphör efter 48 timmars behandling med loperamid i högdos.

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

Minskad dos vid efterföljande cykler rekommenderas till patienter som har fått svår diarré (se avsnitt 4.2).

Hematologi

I kliniska studier var frekvensen av neutropeni NCI CTC grad 3 och 4 signifikant högre hos patienter som tidigare fått strålbehandling mot bäcken eller buk än hos patienter som inte haft sådan strålbehandling. Patienter med totala bilirubinnivåer i serum vid behandlingsstart på 1,0 mg/dl eller mer hade också signifikant större sannolikhet att drabbas av neutropeni av grad 3 eller 4 under den första cykeln än patienter med bilirubinnivåer som var lägre än 1,0 mg/dl.

Kontroller varje vecka av fullständig blodstatus rekommenderas under behandling med Irinotecan Accord. Patienterna bör uppmärksammas på risken för neutropeni och betydelsen av feber. Febril neutropeni (temperatur > 38 °C och neutrofilantal ≤ 1 000 celler/mm³) bör behandlas akut på sjukhus med intravenösa bredspektrumantibiotika.

Hos patienter som har haft svåra hematologiska biverkningar, rekommenderas dosreduktion vid efterföljande cykler (se avsnitt 4.2).

Det föreligger ökad risk för infektioner och hematologisk toxicitet hos patienter med allvarlig diarré. Hos patienter med allvarlig diarré bör fullständig blodstatus genomföras.

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionsprover bör tas inför behandlingsstart och därefter före varje cykel.

Veckovis övervakning med komplett blodstatus bör utföras hos patienter med ett bilirubinvärde mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet på grund av minskad clearance av irinotecan (se avsnitt 5.2) och därmed ökad risk för hematotoxicitet. Irinotecan ska inte ges till patienter med ett bilirubinvärde >3 gånger det övre normalvärdet (se avsnitt 4.3).

Illamående och kräkningar

Profylaktisk behandling med antiemetika rekommenderas före varje behandling med Irinotecan Accord. Illamående och kräkningar har rapporterats som vanliga. Patienter med kräkningar i samband med fördröjd diarré ska läggas in på sjukhus för behandling så fort som möjligt.

Akut kolinerget syndrom

Om akut kolinerget syndrom uppträder (definierat som tidig diarré och en varierande symtombild med

svettningar, bukkramper, myos och salivering), bör atropin (0,25 mg subkutant) administreras om inte kliniska kontraindikationer föreligger (se avsnitt 4.8).

Dessa symtom kan observeras under eller kort efter en infusion av irinotekan, tros ha samband med den kolinesterashämmande effekten av irinotekans moderssubstans och förväntas uppträda oftare hos patienter med höga irinotekandoser.

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

Sjukdomar i andningsorganen

En mindre vanlig biverkan av irinotekanbehandling är interstitiell lungsjukdom, som visar sig som lunginfiltration. Interstitiell lungsjukdom kan vara dödlig. Riskfaktorer som eventuellt kan associeras med utvecklingen av interstitiell lungsjukdom inkluderar användande av pneumotoxiska läkemedel, strålbehandling samt colony stimulating factors.

Patienter med riskfaktorer ska övervakas noggrant med avseende på respiratoriska symtom före och under irinotekanbehandling.

Extravasering

Irinotekan är inte känt för att orsaka blåsbildning, men försiktighet bör ändå iaktas för att undvika extravasering och infusionsstället ska övervakas för tecken på inflammation. Om extravasering observeras rekommenderas spolning av infusionsstället och kylning med is.

Äldre

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

Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller tarmobstruktion

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

Njurfunktion

Förhöjningar av serumkreatinin eller blodurea har observerats. Det har förekommit fall av akut njursvikt. Dessa händelser berodde i allmänhet på infektionskomplikationer eller uttorkning i samband med illamående, kräkningar eller diarré. Sällsynta fall av nedsatt njurfunktion på grund av tumörlyssyndrom har också rapporterats.

Strålbehandling

Patienter som tidigare har fått strålbehandling mot bäcken eller buk löper ökad risk för myelosuppression efter administrering av irinotekan. Läkare ska iaktta försiktighet vid behandling av patienter med omfattande tidigare strålbehandling (t.ex. strålning mot >25 % av benmärgen och inom 6 veckor innan behandling med irinotekan påbörjas). Dosjustering kan gälla den här populationen (se avsnitt 4.2).

Hjärtsjukdomar

Myokardischemiska händelser har observerats efter irinotekanbehandling, främst hos patienter med en underliggande hjärtsjukdom, andra kända riskfaktorer för hjärtsjukdom eller tidigare cytotoxisk

kemoterapi (se avsnitt 4.8).

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

Kärlsjukdomar

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

Patienter med nedsatt UGT1A1-aktivitet

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

Även om en exakt dosminskning av startdosen inte har fastställts, ska en minskad startdos av irinotekan övervägas för patienter som är långsamma metaboliserare av UGT1A1, särskilt patienter som administreras doser > 180 mg/m² eller sköra patienter. Hänsyn ska tas till gällande kliniska riktlinjer för dosrekommendationer hos den här patientpopulationen. Efterföljande doser kan ökas baserat på patientens individuella tolerans för behandling.

UGT1A1-genotypning kan användas för att identifiera patienter som löper ökad risk för svår neutropeni och diarré, men den kliniska användbarheten av genotypning före behandling är osäker eftersom UGT1A1-polymorfism inte står för all toxicitet som ses vid behandling med irinotekan (se avsnitt 5.2).

Övrigt

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

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

Preventivmedel till fertila kvinnor/män:

På grund av risken för gentoxicitet ska kvinnliga fertila patienter rådas att använda mycket effektiva preventivmedel under behandling och under 6 månader efter den sista dosen av irinotekan.

På grund av risken för gentoxicitet ska manliga patienter med kvinnliga fertila partners använda effektiva preventivmedel under behandling och under 3 månader efter den sista dosen av irinotekan (se avsnitt 4.6).

Amning

På grund av risken för biverkningar hos ammade spädbarn ska amning avbrytas under den tid som behandling med Irinotecan Accord pågår (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sorbitol (se avsnitt 2). Sorbitol är en källa till fruktos. Patienter med

hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

Johannesört: Minskning av plasmanivåer av irinotekans aktiva metabolit SN-38. I en liten farmakokinetisk studie (n=5), i vilken irinotekan 350 mg/m² administrerades samtidigt med 900 mg johannesört (*Hypericum perforatum*), sågs 42 % lägre plasmakoncentration av irinotekans aktiva metabolit SN-38. Som en följd av detta bör johannesört inte administreras tillsammans med irinotekan.

Levande försvagade vacciner (till exempel vaccin mot gula febern): Risk för generaliserad reaktion mot vacciner, eventuellt dödlig. Samtidig användning är kontraindicerad under behandling med irinotekan och 6 månader efter avslutad kemoterapi. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan ges, men responsen på dessa vacciner kan vara försvagad.

Samtidig användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)

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

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

Risk för minskad exponering av irinotekan, SN-38 och SN-38-glukuronid och minskade farmakodynamiska effekter. Flera studier har visat att samtidig behandling med CYP3A4-inducerande kramplösande läkemedel leder till minskad exponering av irinotekan, SN-38 och SN-38-glukuronid och minskade farmakodynamiska effekter. Effekten av sådana kramplösande läkemedel sågs genom en minskning av AUC med 50 % eller mer för SN-38 och SN-38G. Utöver induktion av CYP3A4-enzymerna kan även ökad glukuronidering och ökad gallutsöndring spela en roll för minskad exponering av irinotekan och dess metaboliter. Dessutom med fenytoin: Risk för förvärrade kramper som resultat av minskning av fenytoins absorption från magtarmkanalen, orsakad av cytotoxiska läkemedel.

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

En studie visade att samtidig administrering med ketokonazol resulterade i en AUC-minskning på 87 % för APC och en AUC-ökning på 109 % för SN-38 jämfört med när irinotekan gavs ensamt.

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

Risk för ökad systemisk exponering för irinotekans aktiva metabolit SN-38. Läkare bör ta detta i beaktande om kombinationen inte kan undvikas.

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

Risk för ökad irinotekan-toxicitet p.g.a. minskad metabolism av irinotekan orsakad av krizotinib eller idelalisib.

Försiktighet vid användning

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

Samtidig användning som bör beaktas

Immunsuppressiva läkemedel: (t.ex. ciklosporin, takrolimus): Ökad immunsuppression med risk för lymfoproliferation.

Neuromuskulära blockerare: Interaktion mellan irinotekan och neuromuskulära blockerare kan inte uteslutas, eftersom Irinotecan Accord motverkar kolinesterasaktivitet. Läkemedel som motverkar kolinesterasaktivitet kan förlänga suxametoniums neuromuskulärt blockerande effekt, och motverka icke-depolariserande läkemedels neuromuskulära blockad.

Andra kombinationer

5-fluorouracil/folinsyra: Administrering tillsammans med 5-fluorouracil/folinsyra i kombinationsbehandling påverkar inte irinotekans farmakokinetik

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

Cetuximab: Det finns inga belägg för att irinotekans säkerhetsprofil skulle påverkas av cetuximab eller vice versa.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel

På grund av risken för gentoxicitet ska kvinnliga fertila patienter rådas att använda mycket effektiv preventivmetod under behandling och under 6 månader efter den sista dosen av irinotekan (se avsnitt 4.4).

På grund av risken för gentoxicitet ska manliga patienter med kvinnliga fertila partners använda effektiv preventivmetod under behandling och under 3 månader efter den sista dosen av irinotekan (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av irinotekan hos gravida kvinnor. Irinotekan har visats vara embryotoxiskt och teratogent hos djur (se avsnitt 5.3). Baserat på resultat från djurstudier och irinotekans verkningsmekanism, ska irinotekan inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

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

Amning

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

Fertilitet

Det saknas data om irinotekans effekt på fertiliteten hos människa. Hos djur har irinotekan visats ha negativa effekter på avkommans fertilitet (se avsnitt 5.3). **Överväg innan behandling med Irinotecan Accord påbörjas att ge patienten råd om konservering av könsceller.**

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Irinotecan Accord har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör varnas för att yrsel eller synstörningar kan inträffa inom 24 timmar efter administrering av Irinotecan Accord, och rådas att inte köra bil eller använda maskiner om dessa symtom uppträder.

4.8 Biverkningar

KLINISKA STUDIER

Biverkningsdata har i stor omfattning hämtats från studier av metastaserande kolorektalcancer; frekvenserna presenteras nedan. Biverkningar för andra indikationer förväntas likna de för kolorektalcancer.

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

Neutropeni är en dosbegränsande toxisk effekt. Neutropeni var reversibel och inte kumulativ; mediantiden till nadir är 8 dagar både vid monoterapi och vid kombinationsbehandling.

Övergående allvarligt akut kolinerget syndrom var mycket vanligt. Huvudsymtomen definierades som tidig diarré och andra olika symtom som buksmärta, svettning, myos och ökad salivavsöndring som uppkom under de första 24 timmarna efter infusion av irinotekan. Dessa symtom upphör efter atropinbehandling (se avsnitt 4.4).

MONOTERAPI

Följande biverkningar som bedöms ha möjligt eller troligt samband med administrering av irinotekan har rapporterats av 765 patienter vid den rekommenderade dosen 350 mg/m² som monoterapi. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i fallande svårighetsgrad. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar rapporterade med irinotekan som monoterapi (350 mg/m² var 3:e vecka)		
MedDRA organsystem	Frekvenskategori	Före dragen term
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni, anemi
	Vanliga	Trombocytopeni, febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit

Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Kolinergt syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta
	Vanliga	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Slemhinneinflammation, pyrex, asteni
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt kreatinin i blodet, förhöjda transaminaser (ALAT och ASAT), förhöjt bilirubin i blodet, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet

Beskrivning av utvalda biverkningar (monoterapi)

Svår diarré observerades hos 20 % av patienter som följt anvisningarna för hantering av diarré. I de utvärderingsbara cyklerna hade 14 % svår diarré. Mediantiden innan den första flytande avföringen uppträdde var 5 dagar efter infusion med irinotekan.

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

Förstoppning har observerats hos färre än 10 % av patienterna.

Neutropeni observerades hos 78,7 % av patienterna och var svår (neutrofilantal <500 celler/mm³) hos 22,6 % av patienterna. I 18 % av de utvärderingsbara cyklerna var neutrofilantalet under 1 000 celler/mm³ och i 7,6 % av cyklerna var neutrofilantalet <500 celler/mm³. Fullständig återhämtning hade vanligtvis skett dag 22.

Febril neutropeni rapporterades hos 6,2 % av patienterna (1,7 % av cyklerna). Infektioner inträffade hos cirka 10,3 % av patienterna (2,5 % av cyklerna) och var förknippade med svår neutropeni hos cirka 5,3 % av patienterna (1,1 % av cyklerna) och resulterade i 2 dödsfall.

Anemi rapporterades hos cirka 58,7 % av patienterna (8 % med hemoglobin <80 g/l och 0,9 % med hemoglobin <65 g/l).

Trombocytopeni (<100 000 celler/mm³) rapporterades hos 7,4 % av patienterna och i 1,8 % av cyklerna med trombocytantal ≤50 000 celler/mm³ hos 0,9 % av patienterna och i 0,2 % av cyklerna. Nästan alla patienter hade återhämtat sig dag 22.

Akut kolinergt syndrom

Övergående allvarligt akut kolinergt syndrom observerades hos 9 % av patienterna behandlade med monoterapi.

Asteni rapporterades hos <10% av patienterna som fick monoterapi. Orsakssambandet med irinotekan är inte helt fastställt. Pyrexia utan infektion och utan samtidig svår neutropeni förekom hos 12 % av patienterna som fick monoterapi

Laboratorieprover

Övergående och lätt till måttlig ökning av serumnivåer av antingen transaminaser, alkaliska fosfat eller bilirubin observerades hos 9,2 %, 8,1 % respektive 1,8 % av patienterna utan progredierande levermetastaser.

Övergående och lätt till måttlig ökning av serumnivåerna av kreatinin observerades hos 7,3 % av patienterna.

KOMBINATIONSBEHANDLING

Biverkningar specificerade i detta avsnitt avser irinotekan. Det finns inga belägg för att säkerhetsprofilen för irinotekan påverkas av cetuximab eller *vice versa*. Vid kombinationsterapi med cetuximab tillkom rapporter om biverkningar som är förväntade vid behandling med cetuximab (som t.ex. dermatitis acneiform, 88 %). För information om biverkningar av irinotekan i kombination med cetuximab hänvisas till respektive produktresumé.

Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med kapecitabin i kombination med irinotekan utöver de som har observerats vid monoterapi med kapecitabin eller som har observerats med högre frekvens jämfört med monoterapi med kapecitabin inkluderar:

Mycket vanliga, samtliga biverkningsgrader: trombos/emboli; *vanliga, samtliga biverkningsgrader:* överkänslighet, myokardischemi/-infarkt; *vanliga (biverkningsgrad 3 och 4):* febril neutropeni. För fullständig information om biverkningar av kapecitabin hänvisas till produktresumén för kapecitabin.

Biverkningsgrad 3 och 4 rapporterade hos patienter behandlade med kapecitabin i kombination med irinotekan och bevacizumab utöver de som observerats vid monoterapi med kapecitabin eller med en frekvens jämfört med kapecitabin som monoterapi inkluderar:

Vanliga, biverkningsgrad 3 och 4: neutropeni, trombos/emboli, hypertoni och hjärtischemi/hjärtinfarkt. För fullständig information om biverkningar av kapecitabin och bevacizumab hänvisas till respektive produktresumé.

Hypertoni av grad 3 var den huvudsakliga signifikanta risken vid tillägget av bevacizumab till bolus av irinotekan/5-FU/folinsyra. Dessutom sågs en liten ökning av kemoterapibiverkningar av grad 3 eller 4 för diarré och leukopeni med den här regimen jämfört med patienter som fick bolus irinotekan/5-FU/folinsyra ensamt. För övrig information om biverkningar i kombination med bevacizumab, se produktresumén för bevacizumab.

Irinotekan har studerats i kombination med 5-FU och folinsyra för metastaserande kolorektalcancer. Säkerhetsdata för biverkningar från kliniska studier visar att NCI grad 3 eller 4 som eventuellt eller sannolikt är relaterade till biverkningar i blodet och lymfsystemet, magtarmkanalen, hud och subkutan vävnad var mycket vanliga (MedDRA organsystem).

Följande biverkningar som bedöms ha ett möjligt eller troligt samband med administrering av irinotekan har rapporterats av 145 patienter behandlade med irinotekan i kombination med 5-FU/folinsyra varannan vecka vid den rekommenderade dosen 180 mg/m².

Biverkningar rapporterade med irinotekan i kombinationsbehandling (180 mg/m² varannan vecka)		
MedDRA organsystem	Frekvenskategori	Före dragen term
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni, neutropeni, anemi
	Vanliga	Febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Kolinergt syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, kräkningar, illamående
	Vanliga	Buksmärta, förstoppning
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser (ASAT och ALAT), förhöjt bilirubin i blodet, förhöjt alkaliskt fosfat i blod
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Slemhinneinflammation, Asteni
	Vanliga	Pyrexia

Beskrivning av utvalda biverkningar (kombinationsbehandling)

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

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

Förstoppning som har samband med irinotekan och loperamid har observerats hos 3,4 % av patienterna.

Neutropeni observerades hos 82,5 % av patienterna och var svår (neutrofila <500 celler/mm³) hos 9,8 % av patienterna. Neutrofilantal <1000 celler/mm³ har observerats i 67,3% av de utvärderingsbara cyklerna inklusive 2,7 % med neutrofilantal <500 celler/mm³. Fullständig återhämtning hade i regel skett inom 7-8 dagar.

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

Infektioner uppkom hos ungefär 2 % av patienterna (0,5 % av cyklerna) och var förknippade med svår neutropeni hos ca 2,1 % av patienterna (0,5 % av cyklerna) och resulterade i 1 dödsfall.

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

Trombocytopeni (<100 000 celler/mm³) observerades hos 32,6 % av patienterna och 21,8 % av cyklerna. Svår trombocytopeni (<50 000 celler/mm³) har inte observerats.

Akut kolinerget syndrom

Övergående allvarligt akut kolinerget syndrom observerades hos 1,4 % av patienterna som fick kombinationsbehandling.

Asteni var svår hos 6,2 % av patienterna som fick kombinationsbehandling. Orsakssambandet med irinotekan har inte klarlagts fullständigt.

Pyrexia i avsaknad av infektion och utan samtidig svår neutropeni förekom hos 12 % av patienterna som fick monoterapi och hos 6,2 % av patienterna som fick kombinationsterapi.

Laborrietester

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

Ökningar av amylas och/eller lipas rapporterades i mycket sällsynta fall.

Sällsynta fall av hypokalemi och hyponatremi, oftast i samband med diarré, har rapporterats.

ANDRA BIVERKNINGAR SOM RAPPORTERATS I KLINISKA STUDIER MED VECKOVIS BEHANDLING FÖR IRINOTEKAN

Följande ytterligare läkemedelsrelaterade biverkningar har rapporterats i kliniska studier med irinotekan: smärta, sepsis, anorektal sjukdom, gastrointestinal candidainfektion, hypomagnesemi, utslag, hudtecken, gångrubbning, förvirring, huvudvärk, synkope, rodnad, bradykardi, urinvägsinfektion, bröstsmärtor, förhöjt gammaglutamyltransferas, extravasation och tumörlyssyndrom, hjärt-kärlsjukdomar (angina pectoris, hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, myokardischemi, perifer kärlsjukdom, kärlsjukdom) och tromboemboliska händelser (artärtrombos, cerebral infarkt,

stroke, djup ventrombos, perifer embolism, lungembolism, tromboflebit, trombos och plötslig död) (se avsnitt 4.4).

UPPFÖLJNING EFTER MARKNADSINTRODUKTION

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

Organsystem enligt MedDRA	Föredragen term
Infektioner och infestationer	Pseudomembranös kolit (varav ett fall har dokumenterats bakteriologiskt [<i>Clostridium Difficile</i>]) Sepsis Svampinfektioner* Virusinfektioner†
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni med trombocytantikroppar
Immunsystemet	Överkänslighet Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Dehydrering (associerat med diarré och kräkningar) Hypovolemi
Centrala och perifera nervsystemet	Talrubbingar av en generellt sett övergående art, i vissa fall var händelsen associerad med det kolinerga syndrom som observerats under eller kort efter infusion av irinotekan Parestesi Ofrivilliga muskelsammandragningar
Hjärtat	Hypertension (under eller efter infusion) Hjärt-cirkulationssvikt‡
Blodkärl	Hypotension‡
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Interstitiell lungsjukdom, påvisbar i form av lunginfiltrat, är mindre vanligt vid irinotekanbehandling; tidiga effekter som dyspné har rapporterats (se avsnitt 4.4). Dyspné (se avsnitt 4.4) Hicka
Magtarmkanalen	Intestinal obstruktion Ileus: fall av ileus utan föregående kolit har också rapporterats Megakolon Gastrointestinala blödningar Kolit; i vissa fall komplicerades kolit av ulceration, blödning, ileus eller infektion Tyflit Ischemisk kolit Ulcerös kolit Symptomatisk eller asymptomatisk förhöjning av pankreasenzym Tarmperforation
Lever och gallvägar	Steatohepatit Leversteatos
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Kramper
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion och akut njursvikt, generellt hos patienter som blev infekterade

	och/eller fick volymminskning från svåra gastrointestinala toxiciteter‡ Njurinsufficiens‡
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på infusionsstället
Undersökningar	Förhöjt amylas Förhöjt lipas Hypokalemi Hyponatremi, oftast associerat med diarré eller kräkningar Förhöjda transaminaser (d.v.s. ASAT och ALAT) utan progredierande levermetastaser har i sällsynta fall rapporterats.

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser med dödlig utgång har rapporterats. Detta har inträffat när man gett behandling med ungefär upp till två gånger den terapeutiska dosen. De viktigaste biverkningarna som rapporterades var svår neutropeni och svår diarré.

Hantering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, topoisomeras 1 (TOP1) hämmare. ATC kod: L01CE02.

Verkningsmekanism

Prekliniska data

Irinotecan är ett semisyntetiskt derivat av kamptotecin. Det är ett medel mot cancer som verkar som

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

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

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

Utöver irinotekans tumörhämmande effekt är den mest relevanta farmakologiska effekten av irinotekan hämning av acetylkolinesteras.

Kliniska data

Vid kombinationsbehandling för första linjen-behandling av metastaserande kolorektalcancer

Vid kombinationsbehandling med folinsyra och 5-fluorouracil

En fas III-studie genomfördes med 385 tidigare obehandlade patienter med metastaserande kolorektalcancer som behandlades antingen med dosering varannan vecka (se avsnitt 4.2) eller med dosering varje vecka. Patienter som behandlades med dosering varannan vecka fick 180mg/m² irinotekan dag 1 varannan vecka, följt samma dag av infusion med folinsyra (200 mg/m² under en intravenös infusion under 2 timmar) samt 5-fluorouracil (400 mg/m² som intravenös bolus följt av 600 mg/m² infunderat intravenöst under 22 timmar). Dag 2 gavs folinsyra och 5-fluorouracil i samma doser och på samma sätt. Vid behandling varje vecka gavs 80 mg/m² irinotekan följt av folinsyra (500 mg/m² som intravenös infusion under 2 timmar) och sedan 5-fluorouracil (2 300 mg/m² som intravenös infusion under 24 timmar) under 6 veckor.

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

	Samtliga patienter (n=198)		Behandling varje vecka (n=50)		Behandling varannan vecka behandling (n=148)	
	irinotekan+5FU/ folinsyra	5FU/ folinsyra	irinotekan+ 5FU/ folinsyra	5FU/ folinsyra	irinotekan +5FU/ folinsyra	5FU/ folinsyra
Responsfrekvens (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-värde	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediantid till progress (mån)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-värde	p<0,001		NS		p=0,001	
Median responsduration (mån)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5

p-värde	NS		p=0,043		NS	
Medianduration av respons och stabilisering (mån)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-värde	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediantid till behandlingssvikt (mån)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-värde	p=0,0014		NS		p<0,001	
Medianöverlevnad (mån)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-värde	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracil

NS: icke-signifikant

*: Enligt analys per-protokoll

I gruppen med behandling varje vecka var incidensen svår diarré 44,4 % hos patienter som fått irinotekan i kombination med 5-FU/folinsyra och 25,6 % hos patienter som enbart fått 5-FU/folinsyra. Incidensen av svår neutropeni (<500 celler/mm³) var 5,8 % hos patienter behandlade med irinotekan i kombination med 5-FU/folinsyra och 2,4 % hos patienter som enbart fick 5-FU/folinsyra.

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

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

Vid kombinationsbehandling med bevacizumab

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

	AVF2107g	
	Arm 1 irinotekan/5FU/folinsyra +Placebo	Arm 2 irinotekan/5FU/folinsyra +Avastin ^a
Antal patienter	411	402
Överlevnad		
Mediantid (månader)	15,6	20,3
95 % konfidensintervall	14,29–16,99	18,46–24,18

Riskkvot ^b		0,660
p-värde		0,00004
Progressionsfri överlevnad		
Mediantid (månader)	6,2	10,6
Riskkvot		0,54
p-värde		<0,0001
Responsfrekvens		
Frekvens (%)	34,8	44,8
95 % konfidensintervall	30,2–39,6	39,9–49,8
p-värde		0,0036
Responsduration		
Mediantid (månader)	7,1	10,4
25–75 percentil (månader)	4,7–11,8	6,7–15,0

^a5 mg/kg varannan vecka

^brelativt till kontrollarmen

Vid kombinationsbehandling med cetuximab

EMR 62 202-013: Den här randomiserade studien på patienter med metastaserande kolorektalcancer som tidigare inte hade fått någon behandling för sin metastaserande sjukdom jämförde kombinationen av cetuximab och irinotekan plus infusion av 5-fluorouracil/folinsyra (5-FU/FA) (599 patienter) med patienter som fick samma kemoterapi ensamt (599 patienter). Förhållandet mellan patienter med KRAS vildtyp-tumörer från patientpopulationen med utvärderingsbar KRAS-status omfattade 64 %.

Effektdata för sammanfattas i tabellen nedan.

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

KI = konfidensintervall, FOLFIRI = irinotekan plus infusion av 5-FU/FA, ORR = objektiv hastighetsrespons (patienter med fullständig eller viss respons), PFS = progressionsfri överlevnadstid

Vid kombinationsbehandling med kapecitabin

Data från en randomiserad, kontrollerad fas III-studie (CAIRO) stödjer användning av kapecitabin med en startdos på 1 000 mg/m² under 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan som

förstahandsbehandling för patienter med metastaserande kolorektalcancer. 820 patienter randomiserades till antingen sekvensbehandling (n=410) eller kombinationsbehandling (n=410). Sekvensbehandlingen bestod av första linjen-behandling med kapecitabin (1 250 mg/m² 2 gånger dagligen under 14 dagar), andra linjen-behandling med irinotekan (350mg/m² dag 1) och tredje linjen-behandling med en kombination av kapecitabin (1 000 mg/m² 2 gånger dagligen under 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m² dag 1). Kombinationsbehandlingen bestod av första linjen-behandling kapecitabin (1 000 mg/m² 2 gånger dagligen under 14 dagar) i kombination med irinotekan (250 mg/m² dag 1)(XELIR) och andra linjen-behandling kapecitabin (1 000 mg/m² 2 gånger dagligen under 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m² dag 1). Alla behandlingscykler administrerades i intervall om 3 veckor. För första linjen-behandlingen var medianen för progressionsfri överlevnad i intent-to-treat-populationen 5,8 månader (95 % KI, 5,1-6,2 månader) för monoterapi med kapecitabin och 7,8 månader (95 % KI, 7,0-8,3 månader) för XELIRI (p=0,0002).

Data från en interimsanalys av en randomiserad, kontrollerad fas II multicenterstudie (AIO KRK 0604) stödjer användningen av kapecitabin med en startdos på 800 mg/m² under 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab som första linjen-behandling för patienter med metastaserande kolorektalcancer. 115 patienter randomiserades till behandling med kapecitabin i kombination med irinotekan (XELIRI) och bevacizumab: kapecitabin (800 mg/m² 2 gånger dagligen under 2 veckor följt av en vilofas på 7 dagar), irinotekan (200 mg/m² som en infusion under 30 minuter dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5mg/kg som en infusion under 30-90 minuters dag 1 var tredje vecka). Totalt randomiserades 118 patienter till behandling med kapecitabin i kombination med oxaliplatin plus bevacizumab: kapecitabin (1 000 mg/m² 2 gånger dagligen under 2 veckor följt av en viloperiod på 7 dagar), oxaliplatin (130 mg/m² som en infusion under 2 timmar dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en infusion under 30-90 minuters på dag 1 var tredje vecka). Progressionsfri överlevnad vid 6 månader i intent-to-treat-populationen var 80 % (XELIRI plus bevacizumab) jämfört med 74 % (XELOX plus bevacizumab). Den sammantagna svarsfrekvensen (fullständig respons plus viss respons) var 45 % (XELOX plus bevacizumab) jämfört med 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

Vid monoterapi för andra linjens behandling av metastaseraden kolorektalcancer:

Kliniska fas II/III-studier har genomförts med irinotekan doserad var 3:e vecka till mer än 980 patienter med metastaserande kolorektalcancer med behandlingssvikt på tidigare 5-FU-behandling. Effekten av irinotekan har utvärderats hos 765 patienter som hade dokumenterad progression på 5-FU när de inkluderades i studien.

	Fas III					
	Irinotekan jämfört med understödjande behandling			Irinotekan jämfört med 5-FU		
	Irinotekan n=183	Understödjande vård n=90	p-värden	Irinotekan n=127	5-FU n=129	p-värden
Överlevnad utan progression vid 6 månader (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p=0,03
Överlevnad vid 12 månader (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,0351

Median överlevnad (månader)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351
-----------------------------	------	-----	----------	-------	-----	----------

NA: Ej tillämpligt

*: Statistiskt signifikant skillnad

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

Därutöver har icke jämförande fas II-studier genomförts med dosering varje vecka till 304 patienter, som behandlats med 125 mg/m² som intravenös infusion under 90 minuter under 4 på varandra följande veckor följt av viloperiod på 2 veckor. I dessa studier var mediantiden till progress 17 veckor, och medianöverlevnaden var 10 månader. Liknande biverkningsprofil har observerats vid veckovis dosering hos 193 patienter med startdosen 125 mg/m² jämfört med patienter som behandlats med en dos var 3:e vecka. Mediantiden till den första flytande avföringen var 11 dagar.

Vid kombination med cetuximab efter behandlingssvikt med irinotekan inklusive cytotoxisk behandling:

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

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

IMCL CP02-9923: Denna öppna studie med en arm undersökte kombinationsbehandling hos 138 patienter.

Effektdata från dessa studier sammanfattas i tabellen nedan:

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

KI=Konfidensintervall, DCR=Disease Control Rate (patienter med komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom i minst 6 veckor), ORR=objektiv responsfrekvens (patienter med komplett respons eller partiell respons), OS=Överlevnad, PFS=progressionsfri överlevnad.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Medelvärdet för de högsta koncentrationerna av irinotekan och SN-38 i plasma som uppnåddes i slutet av infusionen av den rekommenderade dosen av 350 mg/m^2 var $7,7 \text{ mikrogram/ml}$ respektive 56 ng/ml , och medelvärdet för arean under kurvan (AUC) var $34 \text{ mikrogram} \times \text{timme/ml}$ respektive $451 \text{ ng} \times \text{timme/ml}$. Stora interindividuella skillnader av farmakokinetiska parametrar observerades, framför allt för SN-38.

Distribution

I en fas I-studie på 60 patienter, där dosen 100 till 750 mg/m^2 gavs som intravenös infusion under 30 minuter var tredje vecka, var distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) 157 liter/m^2 .

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

Metabolism

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

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

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

I plasma förekommer främst oförändrat irinotekan, följt av APC, SN-38-glukuronid och SN-38. Av metaboliterna har endast SN-38 signifikant cytotoxisk aktivitet.

Eliminering

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

Clearance av irinotekan sjunker med ungefär 40% hos patienter med hyperbilirubinemi med ett bilirubinvärde mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet. Hos dessa patienter leder en dos på 200 mg/m^2 till en exponering som är jämförbar med 350 mg/m^2 hos cancerpatienter med normala levervärden.

Linjäritet/icke-linjäritet

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes för Irinotecan Accord på 148 patienter med metastaserande kolorektalcancer, som behandlats med olika regimer och olika doser i fas II-studier. Farmakokinetikparametrarna beräknades med en liknande trekompartimentmodell som de som

observerats i fas I-studier. Samtliga studier visade att exponeringen av irinotekan (CPT-11) och SN38 ökade proportionellt med administrerad dos av irinotekan. Farmakokinetiken är oberoende av tidigare behandlingscykler och av administreringsschemat.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Patienter med nedsatt UGT1A1-aktivitet

Uridindifosfatglukuronosyltransferas 1A1 (UGT1A1) är inblandat i den metabola inaktiveringen av SN-38, den aktiva metaboliten av SN-38 till den inaktiva SN-38-glukuroniden (SN-38G). UGT1A1-genen är mycket polymorf, vilket leder till att olika individer har olika metabol kapacitet. De mest välkaraktäriserade genetiska varianterna av UGT1A1 är UGT1A1*28 och UGT1A1*6. Dessa varianter och andra medfödda brister i UGT1A1-uttryck (t.ex. Gilberts syndrom och Crigler-Najjar) associeras med nedsatt aktivitet av detta enzym.

Patienter som är långsamma metaboliserare av UGT1A1 (t.ex. homozygota för UGT1A1*28- eller *6-varianterna) löper ökad risk för svåra biverkningar såsom neutropeni och diarré efter administrering av irinotekan, som en följd av SN-38-ackumulering. Enligt data från flera metaanalyser är risken högre för patienter som får irinotekandoser > 180 mg/m² (se avsnitt 4.4).

För att identifiera patienter som löper ökad risk för svår neutropeni och diarré kan UGT1A1-genotypning användas. Homozygot UGT1A1*28 uppkommer med en frekvens på 8-20 % hos populationen i Europa, Afrika, Mellanöstern och Latinamerika. *6-varianten saknas nästan helt hos dessa populationer. Hos den östasiatiska populationen är frekvensen av *28/*28 cirka 1-4 %, 3-8 % för *6/*28 och 2-6 % för *6/*6. Hos den central- och sydasiatiska populationen är frekvensen för *28/*28 cirka 17 %, 4 % för *6/*28 och 0,2 % för *6/*6.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Ingen mutagenicitet har dock påvisats i Ames test.

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

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

Svårighetsgraden av dessa effekter var dosrelaterad och reversibel.

Reproduktion

Irinotekan var teratogent hos råttor och kaniner vid doser som var lägre än den terapeutiska dosen för människor. Råttungar vars moder hade behandlats med irinotekan och som hade yttre avvikelser

uppvisade nedsatt fertilitet. Detta sågs inte hos morfologiskt normala ungar. Hos dräktiga råttor sågs minskad placentavikt och hos avkomman minskad livsduglighet hos foster och ökade beteendeavvikelser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E420)
Mjölksyra
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6 (se även avsnitt 4.2).

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten för en öppnad injektionsflaska är 3 år.

Irinotekanlösning är fysikaliskt och kemiskt stabil med infusionslösningar (9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning) i upp till 28 dagar vid förvaring i LDPE- eller PVC-behållare vid 5 °C eller 25 °C och skyddad mot ljus. Vid exponering för ljus har fysikalisk-kemisk stabilitet påvisats i upp till 3 dagar.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas direkt efter spädning. Om den inte används direkt är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2-8 °C, om inte spädningen har utförts under kontrollerade och validerade sterila förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaras i originalförpackning. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

För 2 ml:

Koncentrat till infusionsvätska, lösning är fylld i en injektionsflaska à 5 ml av brunt typ I-glas försluten med en grå propp av klorobutylgummi och en orange flip-off-försegling av aluminium.

För 5 ml:

Koncentrat till infusionsvätska, lösning är fylld i en injektionsflaska à 5 ml av brunt typ I-glas försluten med en grå propp av klorobutylgummi och en röd flip-off-försegling av aluminium.

För 15 ml:

Koncentrat till infusionsvätska, lösning är fylld i en injektionsflaska à 20 ml av brunt typ I-glas försluten med en grå propp av klorobutylgummi och en orange flip-off-försegling av aluminium.

För 25 ml:

Koncentrat till infusionsvätska, lösning är fylld i en injektionsflaska à 30 ml av brunt typ I-glas

försluten med en grå propp av klorobutylgummi och en orange flip-off-försegling av aluminium

För 50 ml,

Koncentrat till infusionsvätska, lösning är fylld i en injektionsflaska à 50 ml av brunt USP typ I-glas försluten med en grå Westar-propp av silikongummi 1 och en orange flip-off-försegling av aluminium.

Förpackningsstorlekar:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Liksom andra cytostatika, måste Irinotecan Accord beredas och hanteras med försiktighet. Dragskåp ska användas, liksom skyddshandskar och skyddsdräkt. Om det inte finns något dragskåp tillgängligt ska munskydd och skyddsglasögon användas.

Skölj omedelbart och noggrant med tvål och vatten om irinotekanlösning eller infusionslösning kommer i kontakt med huden. Skölj omedelbart med vatten om irinotekanlösning eller infusionslösning kommer i kontakt med slemhinnorna.

Beredning för administrering av intravenös infusion:

Liksom andra injicerbara läkemedel måste irinotekanlösningen beredas sterilt (se avsnitt 6.3).

Om det observeras någon fällning i injektionsflaskorna eller efter spädning, ska läkemedlet kasseras enligt standardprocedurer för kassering av cytostatika.

Sug under sterila förhållanden upp önskad mängd irinotekanlösning från injektionsflaskan med hjälp av en kalibrerad spruta och injicera i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning. Infusionen ska sedan blandas noggrant genom manuell rotation.

Destruktion:

Endast för engångsbruk.

Allt material som använts vid spädning och administrering ska kasseras enligt gällande sjukhusanvisningar för cytotoxiska läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 33351

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.07.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 17.05.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.11.2023