

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irinotecan Pfizer 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra sisältää 20 mg irinotekaanihydrokloridi trihydraattia vastaten 17,33 mg irinotekaania.

2 ml:n injektiopullo sisältää 40 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

5 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

25 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

sorbitoli (E420): 45,0 mg/ml

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo. ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

pH: 3,0–3,8

Osmolaliteetti: 276 mOsm/kg.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Irinotecan Pfizer on tarkoitettu pitkälle edenneen kolorektaalisyövän hoitoon.

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

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

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

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

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

### Annostussuositus

Tässä valmisteyhteenvedossa mainittu irinotekaaniannos viittaa mg:aan irinotekaanihydrokloritrihydraattia.

### Yksilääkehoito (aiemmin hoidetuilla potilailla)

Suosittelun irinotekaaniannostus on 350 mg/m<sup>2</sup> laskimoinfuusiona 30–90 minuutin aikana kolmen viikon välein (ks. kohta 4.4 ja 6.6).

### Yhdistelmähoidossa (potilailla, joita ei ole aiemmin hoidettu)

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

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

Irinotekaaniin annossuositus on 180 mg/m<sup>2</sup> kahden viikon välein 30–90 minuutin laskimoinfuusiona, minkä jälkeen annetaan infuusiona foliinihappoa (FA) ja 5-fluorourasiilia (5-FU).

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

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

Katso bevasitsumabi-valmisteen annostus ja antotapa sen valmisteyhteenvedosta.

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

### Annostuksen sovittaminen

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

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

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

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

Setuksimabin ja irinotekaaniin yhdistelmähoidossa on noudatettava kyseisen setuksimabi -valmisteen

valmisteyhteenvedon mukaisia suosituksia annostuksen muuttamisesta.

Yhdistelmähoitossa kapesitabiinin kanssa, yli 65-vuotiaille potilaille, suositellaan kapesitabiinin aloitusannoksen pienentämistä 800 mg:aan/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa kapesitabiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Yhdistelmähoitossa katso kapesitabiinin valmisteyhteenvedossa annettuja suosituksia annostuksen muuttamisesta.

### Hoidon kesto

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

### Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

#### Yksilääkehoito

WHO:n suorituskykyluokan  $\leq 2$  potilailla, joiden bilirubiiniarvot ovat kohonneet (korkeintaan 3 kertaa viitealueen yläraja), tulee irinotekaanihydrokloridin aloitusannosta pienentää. Irinotekaaniin puhdistuma (ks. kohta 5.2) on pienentynyt potilailla, joilla on hyperbilirubinemia ja protrombiiniaika on 50 % normaalia suurempi. Tämän vuoksi hematologisen toksisuuden vaara on suurentunut. Tällä potilasryhmällä tulee seurata täydellistä verenkuvaa viikoittain.

- Potilailla, joiden bilirubiiniarvo on 1,5 kertaa viitealueen yläraja, suositeltu irinotekaaniannostus on 350 mg/ m<sup>2</sup>
- Potilailla, joiden bilirubiiniarvo vaihtelee välillä 1,5 – 3 kertaa viitealueen yläraja, suositeltu irinotekaaniannostus on 200 mg/ m<sup>2</sup>
- Potilaita, joiden bilirubiiniarvo on yli 3 kertaa viitealueen yläraja, ei tulisi hoitaa irinotekaaniin (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Tietoja maksan vajaatoimintapotilaista, joita on hoidettu irinotekaaniin yhdistelmähoitossa, ei ole saatavissa.

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Vanhukset

Erityisiä farmakokineettisiä tutkimuksia vanhuksilla ei ole tehty. Annos on kuitenkin määritettävä huolellisesti tässä potilasryhmässä, koska elintoimintojen, erityisesti maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy tavallista useammin. Tämä potilasryhmä tarvitsee tehokkaampaa seurantaa. (Ks. kohta 4.4 ).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos (ks. kohta 4.4).

Vaikea yliherkkyyssreaktio irinotekaaniin tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.4 ja 4.6).

Bilirubiiniarvo on  $> 3$  kertaa normaaliarvon yläraja (ks. kohta 4.4).

Vaikea luuytimen vajaatoiminta.

WHO:n suorituskykyluokka on > 2.

Mäkikuisman samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

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

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Irinotekaani Pfizer -hoito tulee antaa sytostaattihoitoon erikoistuneessa yksikössä syöpälääkitykseen perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Tunnettujen haittavaikutusten luonteesta ja yleisyydestä johtuen irinotekaania tulee määrätä seuraavissa tapauksissa vasta sen jälkeen, kun hoidon odotettavissa olevia hyötyjä ja mahdollisia riskejä on punnittu:

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

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

#### Viivästynyt ripuli

Potilaalle on kerrottava myöhemmästä ripuliriskistä, eli ripuli voi alkaa yli 24 tunnin kuluttua irinotekaanihoidosta missä tahansa vaiheessa ennen seuraavaa annostuskertaa. Yksinään käytettäessä aika (mediaani) ensimmäisen ripuliulosteen ilmenemiseen oli viisi vuorokautta irinotekaani-infuusiosta. Potilaiden tulisi ilmoittaa hoitavalle lääkäriilleen ripulin ilmaantumisen ja aloittaa heti asianmukainen hoito.

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

Heti ensimmäisen ripuliulosteen jälkeen potilaan tulee ryhtyä juomaan runsaasti elektrolyyttejä sisältävää nestettä ja riittävä ripulihoito on aloitettava heti. Asianmukaisia järjestelyjä täytyy tehdä jotta voidaan varmistaa, että irinotekaanihoidon määräävä lääkäri määrää myös ripulilääkityksen. Kotiuttamisen jälkeen potilaan tulee hankkia valmiiksi hänelle määrätyt lääkkeet, jotta ripuli voidaan hoitaa heti sen ilmaantuessa. Lisäksi potilaan on ilmoitettava mahdollisen ripulin ilmaantumisen lääkäriilleen tai irinotekaanihoidon antaneeseen terveydenhuollon toimipisteeseen.

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

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

Antibiootihoidon lisäksi ripulin hoitamiseksi suositellaan sairaalahoitoa seuraavissa tapauksissa:

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

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

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

### Hematologia

Verenkuvaa suositellaan seurattavaksi viikoittain irinotekaanihoidon aikana. Potilaan tulee olla tietoinen neutropeniariskistä ja kuumeen merkityksestä. Kuumeinen neutropenia (lämpö  $>38$  °C ja neutrofiiliarvo  $\leq 1000/\text{mm}^3$ ) tulee hoitaa kiireellisesti sairaalassa laajaspektrisellä suoneen annettavalla antibiootilla.

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

Vaikeassa ripulissa infektioriski ja hematologinen toksisuus lisääntyvät. Vaikeassa ripulissa tulisi tehdä täydellinen verokuva.

### Maksan vajaatoiminta

Maksantoimintaa kuvaavat kokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista lääkehoitajaksoa.

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

### Pahoinvointi ja oksentelu

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

### Akuutti kolinerginen syndrooma

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

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

### Hengityselinsairaudet

Interstitiaalista keuhkosairautta osoittavat keuhkoinfiltraatit ovat irinotekaanihoidon aikana melko harvinaisia. Interstitiaalinen keuhkosairaus voi olla kuolemaan johtava. Riskitekijöitä, jotka mahdollisesti liittyvät interstitiaalisen keuhkosairauden kehittymiseen, ovat aiempi keuhkosairaus, keuhkotoksisten lääkkeiden käyttö, sädehoito ja kantasoluryhmiä stimuloivien kasvutekijöiden käyttö.

Riskiryhmään kuuluvia potilaita on seurattava tarkoin hengitysoireiden varalta sekä ennen irinotekaanihoitoa että sen aikana.

## Ekstravasaatio

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

## Sydänhäiriöt

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

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

## Immunosuppressiiviset vaikutukset / Lisääntynyt infektioherkkyys

Jos potilaalle, jonka immuunipuolustus on heikentynyt kemoterapia-aineiden (mukaan lukien irinotekaanihydrokloridi) käytön vuoksi, annetaan eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, seurauksena voi olla vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antoa irinotekaanihydrokloridia saavalle potilaalle on vältettävä. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste niille voi olla heikentynyt.

## Vanhukset

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

## Krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos

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

## Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Tällä potilasryhmällä ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

## Muut

Koska lääke sisältää sorbitolia, se ei sovellu potilaille, joilla on periytyvä fruktoosi-intoleranssi. Harvinaisena on tavattu munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota tai verenkiertokollapsia potilailla, joilla on ollut ripulin ja/tai oksentelun aiheuttama elimistön kuivumistila tai sepsis.

Raskaudenehkäisystä on huolehdittava hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Interaktioita irinotekaaniin ja hermolihasliitosta salpaavien aineiden välillä ei voida sulkea pois. Koska irinotekaani on antikoliiniesteraasi, lääkkeet, joilla on antikoliiniesteraasiaktiivisuutta, voivat pidentää suksametonin hermolihasliitossalpauksen kestoa ja antagonisoida ei-depolarisoivien aineiden hermolihasliitossalpausta.

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että samanaikainen CYP3A-entsyymiä indusoivien lääkkeiden kuten antikonvulsanttien anto (esim. karbamatsipiini, fenobarbitaali tai fenytoiini) aiheuttaa altistuksen vähenemistä irinotekaanille ja SN-38:lle ja SN-38 glukuronidille sekä farmakodynaamisen vaikutuksen vähenemistä.

Nämä antikonvulsanttien aiheuttamat vaikutukset todettiin S38:n ja SN-38G:n AUC:n pienenemisenä 50 % tai enemmän. Lisäksi sytokromi P450 3A-entsyymien induktio lisää sekä glukuronidaatiota että sappieritystä, ja nämä vaikutukset saattavat osaltaan merkittävästi vähentää altistusta irinotekaanille ja sen metaboliiteille.

Eräs tutkimus osoitti, että ketokonatsolin samanaikainen anto laski pääasiallisesti oksidatiivisen metaboliitin APC:n AUC:ta 87 % ja nosti SN-38:n AUC:ta 109 % verrattuna irinotekaanin antoon yksinään. Samanaikainen annostelu sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään inhiboivan (ts. ketokonatsoli) tai indusoivan (ts. karbamatsipiini, fenobarbitoni, fenytoiini, rifampisiini) lääkeainemetaboliaa johon CYP-3A4 osallistuu, saattaa muuttaa irinotekaanin metaboliaa ja tämän vuoksi sitä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Eräissä pienessä farmkokineettisessä tutkimuksessa (n=5) annettiin samanaikaisesti irinotekaaia 350 mg/m<sup>2</sup> ja 900 mg mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*). Tutkimuksessa havaittiin 42 %:n aleneminen irinotekaanin aktiivisen metaboliitin, SN-38:n plasmakonsentraatioissa.

Mäkikuisma vähentää plasman SN-38 tasoja. Tämän vuoksi mäkikuismaa ei tule annostella samanaikaisesti irinotekaanin kanssa (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen 5-fluorourasiilin/foliinihapon anto yhdistelmähoitona ei muuta irinotekaanin farmakokinetiikkaa.

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

Lääkeaineinteraktioita selvittävässä tutkimuksessa bevasitsumabilla ei havaittu merkittävää vaikutusta irinotekaanin tai sen aktiivisen metaboliitin, SN38:n, farmakokinetiikkaan. Tämä ei kuitenkaan sulje pois mahdollisuutta toksisuuden lisääntymiseen näiden lääkeaineiden farmakologisiin ominaisuuksiin perustuen.

#### Atatsanaviirisulfaatti

Atatsanaviirisulfaatin (CYP3A4:n ja UGT1A1:n estäjä) samanaikainen anto voi suurentaa systeemistä altistusta irinotekaanin aktiiviselle metaboliitille, SN-38:lle. Lääkärin on otettava tämä huomioon näiden lääkkeiden samanaikaisessa annossa.

#### Kaikille solunsalpaajille yhteiset yhteisvaikutukset:

Antikoagulantteja käytetään yleisesti, koska kasvainsairauksiin liittyy lisääntynyt tromboottisten tapahtumien riski. Jos K-vitamiinin pelkistymistä estävien antikoagulanttien käyttö on tarpeen, INR (International Normalised Ratio) -arvoa on seurattava tiheämmin, koska näiden lääkkeiden terapeuttinen indeksi on kapea, veren trombogeenisuus vaihtelee suuresti samalla henkilöllä ja on mahdollista, että oraalisten antikoagulanttien ja syövän hoitoon käytettyjen solunsalpaajien välillä esiintyy yhteisvaikutuksia.

#### Samanaikainen käyttö vasta-aiheista

- Keltakuumerokote: kuolemaan johtavan yleistyneen reaktion riski rokotteesta johtuen.

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella

- Elävät heikennetyt rokotteet (paitsi keltakuumerokote): Systeemisen, mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden riski. Riski on suurempi potilailla, joiden immunipuolustus on valmiiksi heikentynyt perussairauden vuoksi.

#### Käytä inaktivoitua rokotetta, jos sellainen on olemassa (polio).

- Fenytoiini: Kouristusten riski voi suurentua. Sytotoksinen lääkeaine voi heikentää fenytoiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta.

Samanaikaista käyttöä harkittava

- Siklosporiini, takrolimuusi: liiallinen immunosuppressio, johon liittyy lymfoproliferaation riski.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja irinotekaaniin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Irinotekaanin ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa irinotekaanilla. Hoidosta saatavissa olevaa hyötyä on tapauskohtaisesti punnittava siitä mahdollisesti sikiölle aiheutuvia riskejä vastaan.

##### Hedelmällisyys

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Irinotekaaniin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoa. Eläimistä on olemassa dokumentoitua tietoa irinotekaaniin haitallisesta vaikutuksesta jälkeläisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö irinotekaani ihmisen rintamaitoon. Imettävillä rotilla 14C- irinotekaani erittyi maitoon. Irinotekaani on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita tulee varoittaa huimauksen tai näköhäiriöiden mahdollisuudesta 24 tunnin sisällä irinotekaaniannostelun jälkeen ja heitä tulee neuvoa pidättäytymään autolla ajosta ja koneiden käytöstä, jos näitä oireita ilmaantuu.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Tässä kohdassa mainitut haittavaikutukset viittaavat vain irinotekaaniin. Ei ole näyttöä, että setuksimabi vaikuttaisi irinotekaaniin turvallisuusprofiiliin tai päinvastoin. Setuksimabin ja irinotekaaniin yhdistelmähoitossa raportoidut lisähaittavaikutukset olivat samoja, joita odotetaan esiintyvän setuksimabin käytön yhteydessä (kuten aknemuotoinen ihottuma 88 %:lla potilaista). Katso siis haittavaikutustiedot myös setuksimabin määräämistä koskevista ohjeista.

Katso bevasitsumabin valmisteyhteenvedosta tiedot tämän lääkevalmisteen haittavaikutuksista, joita ilmenee, kun tätä valmistetta annetaan yhdessä bevasitsumabin kanssa.

Haittavaikutuksia, joita on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet irinotekaaniin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on havaittu kapesitabiinin monoterapiassa tai on havaittu useammin kuin kapesitabiinin monoterapiassa. Näitä ovat: *Hyvin yleiset, kaikki haittavaikutusten vaikeusasteet*: tromboosi/embolia; *Yleiset, kaikki haittavaikutusten vaikeusasteet*: hypersensitiivisyys reaktiot, sydäniskemia / sydäninfarkti; *Yleinen, haittavaikutusten 3. ja 4. vaikeusasteet*: kuumeinen neutropenia. Katso täydelliset tiedot kapesitabiinin haittavaikutuksista sen valmisteyhteenvedosta.

3. ja 4. asteen haittavaikutuksia, joita on raportoitu irinotekaaniin, bevasitsumabin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on havaittu kapesitabiinin monoterapiassa tai on havaittu useammin kuin monoterapiassa. Näitä ovat: *Yleiset, haittavaikutusten 3. ja 4. vaikeusasteet*: neutropenia, tromboosi/embolia, hypertensio ja sydäniskemia / sydäninfarkti. Katso täydelliset tiedot kapesitabiinin ja bevasitsumabin haittavaikutuksista niiden valmisteyhteenvedoista.

Tiedot irinotekaanihoitoon mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvistä haittavaikutuksista on raportoitu 765 potilaalla käytettäessä 350 mg/m<sup>2</sup>:n suositusannosta yksinään ja 145 potilaalla, jotka saivat irinotekaanin



yhdistelmähoitona 5-FU/FA:n kanssa kahden viikon välein 180 mg/m<sup>2</sup>:n suositusannoksella.

Haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa MedDRA luokituksen ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset:  $\geq 1/10$

Yleiset:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Melko harvinaiset:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$

Harvinaiset:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinaiset:  $< 1/10\ 000$ ; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinaiset	Potilailla, joilla on esiintynyt sepsis, on havaittu munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota tai sydämen ja verenkierron vajaatoimintaa.
	Tuntematon	Sieni-infektiot* Virusinfektiot†
Veri- ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutropenia (korjaantuva eikä kumulatiivinen) Anemia Trombosytopenia (yhdistelmähoito) Infektiojaksot (monoterapia)
	Yleiset	Kuumeinen neutropenia Infektiojaksot (yhdistelmäterapia) Infektiojaksot, joihin liittyy vaikea neutropenia, johti kuolemaan kolmessa tapauksessa. Trombosytopenia (monoterapia)
	Hyvin harvinaiset	Yhdellä potilaalla on raportoitu perifeeristä trombosytopeniaa, johon liittyi trombosyyttivasta-aineiden muodostumista.
	Tuntematon	Leukopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Keskivaikeat allergiset reaktiot
	Harvinaiset	Anafylaktiset / Anafylaktoidiset reaktiot
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hyvin harvinaiset	Tuumorilyysioireyhtymä
Hermosto	Hyvin harvinaiset	Ohimenevät puhehäiriöt
Sydän	Harvinaiset	Kohonnut verenpaine infuusion aikana tai sen jälkeen.

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset	Interstitiaali keuhkosairaus, ilmenee keuhko-infiltraatteina. Varhaisia vaikutuksia, kuten dyspneaa.
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Hyvin yleiset	Vaikea viivästynyt ripuli. Vaikea pahoinvointi ja oksentelu (monoterapia)
	Yleiset	Vaikea pahoinvointi ja oksentelu (yhdistelmäterapia). Kuivumistapauksia (ripuliin ja/tai oksenteluun liittyen). Irinotekaanin ja/tai loperamidin käyttöön liittyvää ummetusta.
	Melko harvinaiset	Pseudomembranoottinen koliitti (yksi tapaus on dokumentoitu bakteriologisesti: <i>Clostridium difficile</i> ). Munuaisten vajaatoimintaa, verenpaineen laskua tai verenkiertokollapsi on havaittu potilailla, joilla oli elimistön kuivumistila ripuliin ja/tai oksenteluun liittyen. Suolitukos, ileus tai ruoansulatuskanavan verenvuoto.
	Harvinaiset	Koliitti, mukaan lukien umpisuolitulehdus, iskeeminen ja haavainen koliitti. Suolen perforaatio. Muut lievemmat haitat kuten ruokahaluttomuus, vatsakipu ja mukosiitti. Oireinen ja oireeton haimatulehdus.
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Hyvin yleiset	Alopesia (korjautuva)
	Melko harvinaiset	Keskivaikeat ihoreaktiot
	Tuntematon	Ihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Harvinaiset	Varhaisessa vaiheessa ilmaantuvia vaikutuksia, kuten lihasten supistelu tai lihaskramppit ja parestesia.
<b>Yleisoireet ja antopaikassa</b>	Hyvin yleiset	Kuumetta ilman infektiota ja samanaikaista vaikeaa neutropenia (monoterapia)

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
<b>todettavat haitat</b>	Yleiset	Vaikea ohimenevää akuuttia kolinergista oireyhtymä (tavallisimpia oireita olivat varhaisessa vaiheessa ilmaantuva ripuli ja muut erilaiset oireet, kuten vatsakipu, konjunktiviitti, riniitti, hypotensio, vasodilataatio, hikoilu, vilunväreet, huonovointisuus, huimaus, näköhäiriöt, mioosi, lisääntynyt kyynelnesteen erityys ja lisääntynyt syljeneritys). Astenia Kuumetta ilman infektiota ja samanaikaista vaikeaa neutropenia (yhdistelmähoito).
	Melko harvinaiset	Infuusion antopaikassa esiintyvät reaktiot.
<b>Tutkimukset</b>	Hyvin yleiset	Yhdistelmähoidon yhteydessä havaittiin ohimenevää (luokkaa 1 tai 2) seerumin ALAT-, ASAT-arvon, alkalisen fosfataasin arvojen tai bilirubiiniarvojen suurenemista, kun potilaalla ei ollut etenevää maksametastasointia.
	Yleiset	Monoterapian yhteydessä ohimenevää, lievää tai kohtalaista seerumin transaminaasiarvojen, alkalisen fosfataasin arvojen tai bilirubiiniarvojen suurenemista, kun potilaalla ei ollut etenevää maksametastasointia. Seerumin kreatiniiniarvojen ohimenevää ja lievää tai kohtalaista suurenemista on havaittu. Yhdistelmähoidon yhteydessä ohimenevää luokka 3 seerumin bilirubiiniarvojen suurenemista.
	Harvinaiset	Hypokalemia Hyponatremia
	Hyvin harvinaiset	Amylaasi- ja/tai lipaasiarvon nousu.

\*esim. *Pneumocystis jiroveci* –keuhkokuume, bronkopulmonaarinen aspergilloosi, systeeminen kandidoosi.

† esim. *Herpes zoster*, influenssa, B-hepatiitin reaktivaatio, sytomegaloviruskoliitti.

Yleisin ( $\geq 1/10$ ) irinotekaanin annosta rajoittava haittavaikutus on viivästynyt ripuli (ilmenee yli 24 tunnin kuluttua annon jälkeen) sekä vaikutukset verenkuvaan mukaanlukien neutropenia, anemia ja trombosytopenia.

Yleensä vaikeaa ohimenevää akuuttia kolinergista oireyhtymää havaittiin. Yleisimmin esiintyvät oireet, 24 tunnin kuluessa irinotekaanin annon jälkeen, olivat varhainen ripuli ja erilaiset muut oireet, kuten vatsan kouristelu, konjunktiviitti, riniitti, matala verenpaine, vasodilataatio, hikoilu, vilunväristykset, huonovointisuus, huimaus, näköhäiriöt, mioosi, kyynelvuoto ja lisääntynyt syljeneritys. Nämä oireet häviävät atropiinin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Viivästynyt ripuli

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

Yhdistelmähoidossa: Vaikeaa ripulia esiintyi 13,1 %:lla potilaista, jotka noudattivat ripulin hoitosuosituksia. Arvioitavissa olevista hoitjaksoista 3,9 %:lla on vaikeaa ripulia.

### Veri- ja imukudos

#### *Neutropenia*

Neutropenia on korjaantuva eikä kumulatiivinen; aika alimpaan arvoon oli 8 päivää (mediaani) sekä yksilääkehoidossa että yhdistelmähoidossa.

#### Yksilääkehoito:

Neutropeniaa ilmeni 78,7 %:lla potilaista, ja se oli vaikeaa (neutrofiiliarvo  $< 500/\text{mm}^3$ ) 22,6 %:lla potilaista. Arvioitavissa olevista hoitokerroista 18 %:ssa neutrofiiliarvo oli alle  $1000/\text{mm}^3$  ja 7,6 %:ssa  $< 500/\text{mm}^3$ . Täydellinen korjaantuminen tapahtui 22 päivän sisällä. Kuumetta vaikean neutropenian yhteydessä ilmoitettiin 6,2 %:lla potilaista ja 1,7 %:ssa hoitokerroista. Infektioepisodeja esiintyi noin 10,3 %:lla potilaista (2,5 %:ssa hoitokerroista). Nämä liittyivät vaikeaan neutropeniaan noin 5,3 %:lla potilaista (1,1 %:ssa hoitokerroista) ja johtivat kuolemaan kahdessa tapauksessa.

#### Yhdistelmähoidossa:

Neutropeniaa ilmeni 82,5 %:lla potilaista, ja se oli vaikeaa (neutrofiiliarvo  $< 500/\text{mm}^3$ ) 9,8 %:lla potilaista. Arvioitavissa olevista hoitokerroista 67,3 %:ssa neutrofiiliarvo oli alle  $1000/\text{mm}^3$  ja 2,7 %:ssa  $< 500/\text{mm}^3$ . Täydellinen korjaantuminen tapahtui yleensä 7–8 päivän aikana.

Kuumetta vaikean neutropenian yhteydessä ilmoitettiin 3,4 %:lla potilaista ja 0,9 %:ssa hoitokerroista. Infektioepisodeja esiintyi noin 2 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitokerroista). Nämä liittyivät vaikeaan neutropeniaan noin 2,1 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitokerroista) ja johtivat kuolemaan yhdessä tapauksessa.

#### *Anemia*

Yksilääkehoito: Anemiaa ilmoitettiin noin 58,7 %:lla potilaista (8 %:lla hemoglobiini  $< 8 \text{ g/dl}$  ja 0,9 %:lla hemoglobiini  $< 6,5 \text{ g/dl}$ ).

Yhdistelmähoidossa: Anemiaa ilmoitettiin 97,2 %:lla potilaista (2,1 %:lla hemoglobiini  $< 8 \text{ g/dl}$ ).

#### *Trombosytopenia*

Yksilääkehoito: Trombosytopeniaa ( $< 100\,000 \text{ solua}/\text{mm}^3$ ) todettiin 7,4 %:lla potilaista ja 1,8 %:ssa hoitokerroista. Trombosyyttien määrä  $\leq 50\,000 \text{ solua}/\text{mm}^3$  todettiin 0,9 %:lla potilaista ja 0,2 %:ssa hoitokerroista. Arvot normalisoituivat yleensä täysin 22. vuorokautteen mennessä.

Yhdistelmähoito: Trombosytopeniaa ( $< 100\,000 \text{ solua}/\text{mm}^3$ ) todettiin 32,6 %:lla potilaista ja 21,8 %:ssa hoitokerroista. Vaikeaa trombosytopeniaa ( $< 50\,000 \text{ solua}/\text{mm}^3$ ) ei ole havaittu.

Yksi tapaus perifeeristä trombosytopeniaa, johon liittyi trombosyyttivasta-aineiden muodostumista, on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia, joissa annostus on ollut kaksinkertaista suositeltuun annokseen nähden, on ilmoitettu. Suositeltuun annokseen nähden kaksinkertainen annostus saattaa olla fataalia. Tärkeimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat vaikea neutropenia ja ripuli. Siksi potilas on yliannostustapauksessa hoidettava erityistason yksikössä. Irinotekaani ei tiedetä olevan antidoottia. Tukihoitolla tulisi estää ripulista johtuva kuivuminen ja hoitaa mahdolliset tulehdukselliset komplikaatiot.

## 5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX19

#### Kokeelliset tiedot

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

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

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

Irinotekaaniin antituumorivaikutuksen lisäksi irinotekaaniin tärkein farmakologinen vaikutus on asetylikoliiniesteriaasin esto.

#### Kliiniset tiedot

##### *Yksilääkehoito metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoitona*

Kliinisiin vaiheen II/III tutkimuksiin kuului yli 980 potilasta, joilla oli metastasoinut kolorektaalisyöpä ja joilla aiempi 5-FU-hoito ei ollut tehonnut. Irinotekaaniin tehoa arvioitiin 765 potilaalla, joilla tauti eteni 5-FU-hoidon aikana tutkimukseen otettaessa.

	Faasi III					
	Irinotekaani vs. tukihoido			Irinotekaani vs. 5-FU		
	Irinotekaani	Tukihoido	p:n arvo	Irinotekaani	5-FU	p:n arvo
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
Elossaololuku ilman progressiota 6 kk:n kohdalla (%)	NA	NA		33.5	26.7	p=0,03

Elossaololuku 12 kk:n kohdalla (%)	36.2	13,8	p=0,0001	44.8	32.4	p=0,0351
Elossaoloaika (mediaani, kk)	9.2	6.5	p=0,0001	10.8	8.5	p=0,0351

5-FU = 5-Fluorourasiili

NA: Ei sovellettavissa

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

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

*Yhdistelmähoito metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona*

Yhdistelmähoito foliinihapon ja 5-fluorourasiilin kanssa.

III vaiheen tutkimus tehtiin 385 ensilinjan hoitoa saavalla potilaalla, jolla oli metastasoinut kolorektaalisyöpä, antamalla hoito joko kahden viikon välein (ks. kohta 4.2) tai viikottain. Kahden viikon välein tapahtuvassa annostelussa ensimmäisenä päivänä annettiin ensin irinotekaaia 180 mg/m<sup>2</sup> kahden viikon välein ja sen jälkeen infuusiona foliinihappoa (200 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin laskimoinfuusiona) ja 5-fluorourasiilia (400 mg/m<sup>2</sup> laskimoboluksena ja sen jälkeen 600 mg/m<sup>2</sup> 22 tunnin laskimoinfuusiona). Toisena päivänä foliinihappoa ja 5-fluorourasiilia annetaan samaa annosta ja antotapaa käyttäen. Kerran viikossa annettaessa irinotekaaniannos oli 80 mg/m<sup>2</sup>, minkä jälkeen annettiin foliinihappoinfuusio (500 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin laskimoinfuusiona) ja sitten 5-fluorourasiilia (2 300 mg/m<sup>2</sup> 24 tunnin laskimoinfuusiona) kuuden viikon jaksona.

Yhdistelmähoitotutkimuksessa käyttäen kahta edellä kuvattua hoitotapaa irinotekaanin tehokkuutta evaluoitiin 198 potilaalla:

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

Eloonjäänti (mediaani)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-arvo	p = 0,028		NS		p = 0,041	

Irin. = Irinotekaani

5-FU = 5-fluorourasiili

FA = foliinihappo

NS = Ei merkitsevä

\* Tutkimussuunnitelman mukainen analyysi

Kerran viikossa annettaessa vaikeaa ripulia esiintyi 44,4 %:lla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona irinotekaania ja 5-FU/FA:ta, ja 25,6 %:lla potilaista, jotka saivat pelkkää 5-FU/FA:ta. Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiiliarvo <500 solua/mm<sup>3</sup>) esiintyi 5,8 %:lla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona irinotekaania ja 5-FU/FA:ta, ja 2,4 %:lla potilaista, jotka saivat pelkkää 5-FU/FA:ta.

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

Elämänlaatua arvioitiin tässä faasi III:n tutkimuksessa EORTC QLQ-C30 -kyselylomakkeen avulla.

Selkeään huononemiseen kulunut aika oli jatkuvasti pitempi irinotekaaniryhmissä. Yleinen terveydentila/elämänlaatu oli hiukan, vaikkakaan ei merkitsevästi parempi irinotekaaniyhdistelmää saavien ryhmässä osoittaen, että irinotekaani oli yhdistelmähoidossa tehokas elämänlaadun kärsimättä.

#### *Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa*

EMR 62 202–013: Satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabia yhdistettynä irinotekaaniin ja infusoitavaan 5-fluorourasiiliin/foliinihappoon (5-FU/FA) (599 potilasta) sekä samaa kemoterapiaa ilman setuksimabia (599 potilasta) potilailla, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin hoitoa metastaattiseen sairauteen.

Niiden potilaiden, joiden kasvain ilmensi villityypin KRAS-geeniä, osuus oli 64 % siitä potilasryhmästä, jonka KRAS-tila voitiin määrittää.

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

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

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

#### *Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa irinotekaania sisältäneen solunsalpaajahoidon epäonnistuttua:*

Setuksimabin ja irinotekaanin yhdistelmähoidon tehoa on tutkittu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa.

Yhdistelmähoitoa annettiin yhteensä 356 potilaalle, joilla oli epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR)

ilmentävä metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja joiden irinotekaania sisältänyt solunsalpaajahoito oli äskettäin epäonnistunut. Lisäksi potilaiden Karnofsky-toimintakykyasteet olivat vähintään 60, mutta useimpien Karnofsky-toimintakykyasteet olivat  $\geq 80$ .

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

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

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto näiden tutkimusten tehoa koskevista tuloksista:

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

CI = luottamusväli

DCR = potilaat, joilla sairaus saatiin hallintaan (potilaat, joilla saavutettiin täydellinen hoitovaste, osittainen hoitovaste tai taudin stabilisaatio vähintään 6 viikoksi)

ORR = potilaat, joilla saavutettiin objektiivinen hoitovaste (potilaat, joilla saavutettiin täydellinen tai osittainen hoitovaste)

OS = kokonaiseloonjääminen

PFS = taudin etenemisestä vapaa eloonjääminen

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

*Yhdistelmähoito bevasitsumabin kanssa:*

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

	Hoitoaara 1 Irinotekaani/ 5-FU/FA / lumelääke	Hoitoaara 2 Irinotekaani/ 5-FU/FA / bevasitsumabi <sup>a</sup>



Potilaiden lukumäärä	411	402
Kokonaiseloonjääminen		
Mediaaniaika (kk)	15,6	20,3
95 %:n luottamusväli	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Riskisuhde <sup>b</sup>		0,660
p-arvo		0,00004
Taudin etenemisestä vapaa eloonjääminen (progression-free survival)		
Mediaaniaika (kk)	6,2	10,6
Riskisuhde		0,54
p-arvo		< 0,0001
Kokonaisvaste		
Osuus (%)	34,8	44,8
95 %:n luottamusväli	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-arvo		0,0036
Vasteen kesto		
Mediaaniaika (kk)	7,1	10,4
25–75 persentiili (kk)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg joka toinen viikko

<sup>b</sup> Suhteessa verrokkihaaraan

#### *Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa*

Satunnaistetusta, kontrolloidusta faasin III tutkimuksesta (CAIRO) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 1000 mg/m<sup>2</sup> kahden viikon ajan kolmen viikon välein) ja irinotekaatin yhdistelmän käyttöä metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden ensilinjan hoitona. 820 potilasta satunnaistettiin saamaan joko jaksottaista hoitoa (n=410) tai yhdistelmähoitoa (n=410). Potilaat saivat jaksottaisessa hoito-ohjelmassa ensilinjan hoitona kapesitabiinia (1250 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), toisen linjan hoitona irinotekaaia (350 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1) ja kolmannen linjan hoitona kapesitabiinin (1000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1) yhdistelmää. Yhdistelmähoito koostui ensilinjan hoitona käytetystä kapesitabiinin (1000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja irinotekaatin (250 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1) yhdistelmästä (XELIRI) ja toisen linjan hoitona annetusta kapesitabiinin (1000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1) yhdistelmästä. Kaikkia hoitosyklejä annettiin kolmen viikon välein. Hoitoaikkeen mukaisen ryhmän ensilinjan hoidossa taudista vapaan eloonjäämisen mediaani oli Xeloda-monoterapian yhteydessä 5,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,1–6,2 kuukautta) ja XELIRI-hoidon yhteydessä 7,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli, 7,0 - 8,3 kuukautta, p=0,0002).

Satunnaistetun kontrolloidun faasin II monikeskustutkimuksen (AIO KRK 0604) välianalyysistä saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 800 mg/m<sup>2</sup> kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaatin ja bevasitsumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 115:tä satunnaistettua potilasta hoidettiin kapesitabiinin, irinotekaatin (XELIRI) ja bevasitsumabin yhdistelmällä: kapesitabiini (800 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko), irinotekaani (200 mg/m<sup>2</sup> 30 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja bevasitsumabi (7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Yhteensä 118 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa kapesitabiinin, oksaliplatiinin ja bevasitsumabin yhdistelmällä: kapesitabiini (1000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa, jota seuraa 7 vuorokauden tauko), oksaliplatiini (130 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja bevasitsumabi (7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Intent-to-treat-ryhmän taudista vapaa eloonjääminen oli kuuden kuukauden hoidon jälkeen 80 % (XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä) verrattuna 74 %:iin (XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä). Kokonaisvaste (täydellinen vaste ja osittainen vaste) oli 45 % (XELOX-hoidon ja

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

### Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka

Tärkeimpien toksisten vaikutusten voimakkuus irinotekaani -hoidon aikana (esim. ripuli ja leukoneutropenia) on suhteessa lähtöaine- ja SN-38-metaboliittitistukseen (AUC). Yksinään käytettäessä hematologisen toksisuuden (leukosyyttiarvon lasku ja neutrofiilien pienin arvo) ja ripulin voimakkuuden havaittiin korreloivan merkitsevästi sekä irinotekaaniin että SN-38-metaboliitin AUC-arvoihin.

### UGT1A1-entsyymin vähentynyt aktiivisuus

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Irinotekaani poistui elimistöstä joko kaksi- tai kolmivaiheisesti ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa, jossa 60 potilaalle infusoitiin 100–750 mg/m<sup>2</sup> irinotekaania 30 minuutin ajan laskimoon kolmen viikon välein. Plasmapuhdistuma oli keskimäärin 15 l/h/m<sup>2</sup> ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V<sub>dss</sub>) 157 l/m<sup>2</sup>. Keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli kolmivaiheisen 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. Kun käytettiin suositusannostusta 350 mg/m<sup>2</sup>, infuusion päättyessä irinotekaaniin huippupitoisuus plasmassa oli keskimäärin 7,7 mikrog/ml ja SN-38:n 56 ng/ml ja irinotekaaniin AUC-arvo oli keskimäärin 34 mikrog h/ml ja SN-38:n 451 ng h/ml. SN-38:n farmakokineettiset parametrit vaihtelevat yleensä suuresti yksilöiden välillä.

Irinotekaaniin populaatiotfarmakokineettinen analyysi on tehty 148 potilaalla, joilla oli levinnyt kolorektaalisyöpä ja joita oli hoidettu erilaisen annostelukaavioiden mukaan ja erilaisilla annoksilla faasi II tutkimuksissa. Kolmitilamallilla arvioidut farmakokineettiset parametrit olivat yhtäläisiä faasi I tutkimuksissa havaittujen parametrien kanssa. Kaikki tutkimukset ovat osoittaneet, että altistus irinotekaaniin (CPT-11) ja SN-38:lle lisääntyi suhteessa annettuun CPT-11 annokseen; näiden farmakokineetikka on riippumaton aikaisempien hoitokertojen lukumäärästä ja annostelukaaviosta.

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

14C-merkityn lääkkeen massabalanssi- ja metaboliatutkimukset osoittivat, että enemmän kuin 50 % laskimoon annetusta irinotekaaniannoksesta erittyi muuttumattomana lääkkeenä, 33 % ulosteisiin, erityisesti

sapen kautta, ja 22 % virtsaan.

Alla mainitut kaksi metaboliareittiä vastaavat kummatkin vähintään 12 % annoksesta:

- Karboksyyliesteri- ja hydrolyysi aktiiviseksi SN-38-metaboliitiksi, joka eliminoituu pääasiallisesti glukuronidaation kautta ja erittyy edelleen sapen ja munuaisten kautta (alle 0,5 % irinotekaaniannoksesta). Todennäköisesti SN-38-glukuronidi hydrolysoituu edelleen suolistossa.
- Sytokromi CYP-3A entsyymeistä riippuvat hapettumiset johtaen uloimman piperidiinirenkään aukeamiseen ja aminopentanohappojohdoksen (APC) ja primaarin amiinijohdoksen muodostumiseen (NPC) (ks. kohta 4.5).

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

Irinotekaaniin puhdistuma vähenee noin 40 % kun potilaan bilirubinemia on 1,5 – 3 kertaa viitearvon yläraja. Näillä potilailla 200 mg/ m<sup>2</sup> irinotekaaniannos johtaa vastaavaan plasman lääkeainealtistukseen kuin annos 350 mg/ m<sup>2</sup> sellaisilla syöpäpotilailla, joilla on normaalit maksaparametrit.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irinotekaani ja SN-38 on osoitettu mutageenisiksi in vitro kromosomiberraatiotestissä CHO-soluissa sekä in vivo mikronukleustestissä hiirellä. Niillä ei kuitenkaan todettu mutageenisuutta Amesin testissä.

Rotilla, jotka saivat maksimiannoksen 150 mg/m<sup>2</sup> (alle puolet ihmisen suositusannoksesta) kerran viikossa 13 viikon ajan, ei todettu hoitoon liittyviä tuumoreita 91 viikon aikana hoidon jälkeen.

Kerta-annoksella ja toistuvalla annostuksella tehtyjä toksisuustutkimuksia on tehty hiirillä, rotilla ja koirilla. Tärkein toksinen vaikutus kohdistui lymfaattiseen ja hematopoieettiseen järjestelmään. Koirilla todettiin suolen limakalvon atrofiaa ja paikallisia nekrooseja viivästyneeseen ripuliin liittyen. Koirilla todettiin myös karvanlähtöä. Näiden vaikutusten vaikeusaste oli annoksesta riippuva ja korjaantuva.

## 6 FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

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

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kesto-aika

Avaamattomien injektio-pullojen kesto-aika on 3 vuotta.

Irinotecan Pfizer -injektio-pullot tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen, koska infuusiokonsentraatti ei sisällä antibakteerisia säilytysaineita.

Kesto-aika laimentamisen jälkeen:

Valmiste laimennettuna 50 mg/ml (5 %) glukoosi- tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteeseen säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 72 tuntia 2-8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna tuote tulisi kuitenkin käyttää välittömästi. Ellei näin tapahdu, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloidussa ja validoidussa aseptisessä ympäristössä.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessa. Ei saa jäätyä. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys ks. kohta 6.3

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

- 2 ml ruskeassa lasisessa (tyyppi 1) Onco-Tain<sup>®</sup> pullossa, fluorobutyylikumisuljin, jossa teflonpinnoite sisäpinnalla.
- 5 ml ruskeassa lasisessa (tyyppi 1) Onco-Tain<sup>®</sup> pullossa, fluorobutyylikumisuljin, jossa teflonpinnoite sisäpinnalla.
- 25 ml ruskeassa lasisessa (tyyppi 1) Onco-Tain<sup>®</sup> pullossa, fluorobutyylikumisuljin, jossa teflonpinnoite sisäpinnalla.

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

Onco-Tain<sup>®</sup> on Pfizerin omistama ulkoinen injektiopullon suojajärjestelmä.

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

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

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

Irinotecan Pfizer, kuten muutkin antineoplastiset aineet, vaativat huolellista valmistusta ja käsittelyä.

Suojalaseja, kasvosuojusta ja suojakäsineitä on käytettävä.

Raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä sytotoksisia aineita.

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

*Laskimoinfuusion valmistelu.* Kuten kaikki injektiovalmisteet, Irinotecan Pfizer -liuos on valmistettava aseptista tekniikkaa noudattaen (ks. kohta 6.3).

Jos injektiopulloissa tai infuusionesteissä havaitaan sakkautumista, on valmiste hävitettävä sytotoksisten aineiden hävittämistä koskevan standardikäytännön mukaisesti.

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

*Hävittäminen.* Kaikki laimentamiseen ja annosteluun käytetyt materiaalit on hävitettävä sytotoksisten aineiden hävittämistä koskevan käytännön mukaisesti.

**7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer PFE Finland Oy,  
Tietokuja 4,  
00330 Helsinki

**8 MYYNTILUVAN NUMERO**

17613

**9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.6.2003 / 10.6.2013

**10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.4.2020