

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST 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. LÄKEMEDELSTFORM

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 mOsm/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 -90 minuters period, följt av infusion av folinsyra och 5-fluorouracil.

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

För dosering och administreringssätt 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).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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 ordinerar av den avdelning som administrerar 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 irinotekan (se avsnitt 5.2) och därmed ökad risk för hematotoxicitet. Irinotekan 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 kolinergt syndrom

Om akut kolinergt 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 modersubstans och förväntas uppträda oftare hos patienter med höga irinotekandoser.

Försiktighet bör iaktas hos patienter med astma. Till patienter som drabbats av akut och allvarligt kolinergt 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 ordineras.

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-enzymen 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. ataznavir, 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 bröstmjolk. 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 kolinergt 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	Föredragen 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, pyrexia, 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 fosfatas 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	Föredragen 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	Buksmärtor, 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 (neutrofil <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 kolinergt syndrom

Övergående allvarligt akut kolinergt 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.

Laboratorietester

Övergående serumnivåer (grad 1 och 2) av antingen ALAT, ASAT, alkaliskt fosfat 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	Talrubbningar 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‡
Blodkärll	Hypotension‡
Andningsvägar, bröstkorg 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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

Irinotekan 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				

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

KI = konfidensintervall, FOLFIRI = irinotekan plus 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 KKK 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

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

Medelvärden för de högsta koncentrationerna av irinotekan och SN-38 i plasma som uppnåddes i slutet av infusionen av den rekommenderade dosen av 350 mg/m² var 7,7 mikrogram/ml respektive 56 ng/ml, och medelvärdet för arean under kurvan (AUC) var 34 mikrogram x timme/ml respektive 451 ng x 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/m² gavs som intravenös infusion under 30 minuter var tredje vecka, var distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) 157 liter/m².

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

Metabolism

Massbalans och metabolismstudier med ¹⁴C-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 irinotekanmängden). 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/m² gavs som intravenös infusion under 30 minuter var tredje vecka, visade irinotekan en elimineringsprofil som antingen var bifasisk eller trifasisk. Medelvärde för clearance i plasma var 15 l/tim/m². Medelvärde 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/m² till en exponering som är jämförbar med 350 mg/m² 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 modersubstansen 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 lymfatiska systemen. På hundar rapporterades fördröjd diarré i samband med atrofi och fokal 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 beteendevikelser.

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 oöppnad 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: 52868

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-11-15/2021-05-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-13