

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irinotecan Actavis 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 20 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat motsvarande 17,33 mg irinotekan.

Varje injektionsflaska med 2 ml innehåller 34,66 mg irinotekan som 40 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (2ml = 40 mg).

Varje injektionsflaska med 5 ml innehåller 86,65 mg irinotekan som 100 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (5 ml = 100 mg).

Varje injektionsflaska med 15 ml innehåller 259,95 mg irinotekan som 300 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (15 ml = 300 mg).

Varje injektionsflaska med 25 ml innehåller 433,25 mg irinotekan som 500 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (25 ml = 500 mg).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 45 mg sorbitol (E420).

Varje injektionsflaska med 2 ml innehåller 90 mg sorbitol (E420).

Varje injektionsflaska med 5 ml innehåller 225 mg sorbitol (E420).

Varje injektionsflaska med 15 ml innehåller 675 mg sorbitol (E420).

Varje injektionsflaska med 25 ml innehåller 1125 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Irinotecan Actavis är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektalcancer

- i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra till patienter utan tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom
- som monoterapi till patienter som har sviktat på etablerad 5-fluorouracilbaserad behandlingsregim.

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

Irinotecan Actavis i kombination med 5-fluorouracil (5-FU), folinsyra och bevacizumab är indicerat som förstalinjebehandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer.

Irinotecan Actavis i kombination med kapecitabin med eller utan bevacizumab är indicerat som förstalinjebehandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Enbart för vuxna patienter. Irinotekan infusionsvätska ska infunderas i en perifer eller central ven.

Rekommenderad dos

Som monoterapi (till tidigare behandlade patienter):

Den rekommenderade dosen irinotekanhydrokloridtrihydrat är 350 mg/m² som ges under 30-90 minuter som intravenös infusion var 3:e vecka (se avsnitt 4.4 samt avsnitt 6.6).

Som kombinationsbehandling (till förut obehandlade patienter):

Säkerhet och effekt av irinotekan i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra har utvärderats med följande dosschema (se avsnitt 5.1):

Irinotekan plus 5-FU/folinsyra enligt tvåveckorsschema:

Den rekommenderade dosen av irinotekanhydrokloridtrihydrat är 180 mg/m² givet en gång varannan vecka som en intravenös infusion under 30-90 minuter, åtföljd av infusion av folinsyra och 5-FU.

För dosering och administreringssätt vid kombinationsbehandling med cetuximab, se produktinformation för detta läkemedel.

Vanligtvis ges samma irinotekandos 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 relevanta avsnitt i produktresumén för kapecitabin.

Dosjustering

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

Inför start av nästa behandlingskur bör dosen av Irinotecan Actavis, och av 5-FU i förekommande fall, reduceras i enlighet med den svåraste graden av biverkan efter 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 irinotekanhydrokloridtrihydrat (och/eller 5-FU i förekommande fall):

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

Rekommendationer för dosjustering av cetuximab vid kombinationsbehandling med irinotekan ska följas, se produktinformationen för cetuximab.

Vid kombinationsbehandling med kapecitabin hos patienter som är 65 år eller äldre rekommenderas en reducering av initialdosen kapecitabin till 800 mg/m² två gånger dagligen enligt produktresumén för kapecitabin. Se också produktresumén för kapecitabin för rekommenderade dosjusteringar vid kombinationsbehandling.

Behandlingstiden längd

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion:

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

- Hos patienter med bilirubinvärden upp till 1,5 gånger det övre normalvärdet, är den rekommenderade dosen för irinotekanhydrokloridtrihydrat 350 mg/m².
- Hos patienter med ett bilirubinvärde mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet, är den rekommenderade dosen för irinotekanhydrokloridtrihydrat 200 mg/m².
- Patienter som har ett bilirubinvärde mer än 3 gånger det övre normalvärdet ska inte behandlas med Irinotekan Actavis (se avsnitt 4.3 och avsnitt 4.4).

Data för patienter med leverfunktionsnedsättning som fått kombinationsbehandling med irinotekan saknas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Irinotekan Actavis rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion eftersom studier på denna patientgrupp saknas (se avsnitt 4.4 och avsnitt 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. Äldre patienter bör övervakas mer noggrant än yngre (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Enbart för vuxna patienter. Irinotekan Actavis infusionsvätska infunderas efter spädning i en perifer eller central ven.

Irinotecan Actavis är cytotoxiskt. För information om spädning samt särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering se avsnitt 6.6.

Irinotecan Actavis ska inte ges som intravenös bolusdos eller som intravenös infusion kortare tid än 30 minuter eller längre än 90 minuter.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller tarmobstruktion (se avsnitt 4.4).
- Amning (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Bilirubinvärde > 3 gånger det övre normalvärdet (se avsnitt 4.4).
- Allvarlig benmärgssvikt.
- Allmäntillstånd enligt WHO >2.
- Samtidig användning av preparat innehållande 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 Actavis bör endast ske vid enheter som är specialiserade på administrering av cytostatika och läkemedlet bör endast administreras under överseende av läkare med specialistkompetens inom onkologi.

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

- till patienter som har en riskfaktor, särskilt de med allmäntillstånd enligt WHO = 2.
- i de sällsynta fall där det bedöms att patienten troligen ej kommer att följa anvisningarna för hantering av biverkningar (behov av omedelbar och förlängd anti-diarrébehandling kombinerad med högt vätskeintag vid uppkomst av fördröjd diarré). Strikt övervakning på sjukhus rekommenderas för dessa patienter.

Som monoterapi ges Irinotecan Actavis vanligen med dosering var 3:e vecka. Emellertid kan veckovis dosering (se avsnitt 5.1) övervägas hos patienter med särskilt hög risk för svår neutropeni eller som behöver noggrann uppföljning.

Fördröjd diarré

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

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 inträffar ska patienten börja dricka stora mängder vätska som innehåller elektrolyter, och adekvat behandling mot diarré måste inledas omedelbart. Denna behandling bör ordinerats av den avdelning som givit irinotekanhydrokloridtrihydrat. Hemskrivna

patienter bör ha de ordinerade medicinerna tillgängliga för att omgående kunna behandla diarré om sådan uppkommer. Dessutom måste patienten informera sin läkare eller avdelningen när/om diarré uppkommit.

Den 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 i denna dos på grund av risken för paralytisk ileus och inte heller kortare tid än 12 timmar.

Profylaktisk behandling med ett bredspektrumantibiotikum bör ges som tillägg om diarrén åtföljs av svår neutropeni (neutrofila granulocyter $<0,5 \times 10^9$ celler/l).

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

- om diarrén åtföljs av feber
- vid allvarlig 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 under tidigare cykler.

Minskad dos rekommenderas vid påföljande cykler till patienter som har fått allvarlig 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 fått 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 behandlingen med Irinotecan Actavis. Patienterna bör uppmärksammas på risken för neutropeni och betydelsen av feber. Neutropeni med feber ($>38^\circ\text{C}$ och antal neutrofila granulocyter $\leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$) bör behandlas akut på sjukhus med intravenösa bredspektrumantibiotika.

Hos patienter, som haft svåra hematologiska biverkningar, bör dosen reduceras vid påföljande cykler (se avsnitt 4.2).

Det föreligger ökad risk för infektioner och hematologisk toxicitet hos patienter med allvarlig diarré. Kontroll av fullständig blodstatus ska därför göras på dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionsprov bör utföras inför behandlingsstart samt därefter före varje cykel.

Veckovis övervakning med komplett analys av blodstatus bör utföras hos patienter med ett bilirubinvärde mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet, beroende på minskad clearance av irinotekan (se avsnitt 5.2) och därmed ökad risk för hematotoxicitet. Irinotecan Actavis 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 Actavis. Illamående och kräkningar är vanligt förekommande. Patienter med kräkningar i samband med fördröjd diarré ska läggas in på sjukhus för adekvat 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 atropinsulfat (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 vid höga irinotekandoser.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med astma. Till patienter som drabbats av akut och allvarligt kolinergt syndrom rekommenderas atropinsulfat profylaktiskt vid efterföljande doser av Irinotecan Actavis.

Sjukdomar i andningsorgan

En mindre vanlig biverkan av irinotekanbehandling är interstitiell lungsjukdom, påvisbar i form av lunginfiltrat. Interstitiell lungsjukdom kan få dödlig utgång. Riskfaktorer som möjligen kan associeras med utvecklingen av interstitiell lungsjukdom inkluderar användande av pneumotoxiska läkemedel, strålbehandling samt colony stimulating factors. Patienter med riskfaktorer ska följas noga med avseende på respiratoriska symtom före och under irinotekanbehandling.

Extravasering

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

Äldre

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

Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller tarmobstruktion

Patienter får inte behandlas med Irinotecan Actavis förrän eventuell tarmobstruktion är hävd (se avsnitt 4.3).

Nedsatt 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 iakttä 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 UGT1A1 metaboliserare, så som patienter med Gilberts syndrom (t.ex. homozygota för UGT1A1*28 eller UGT1A1*6-varianten), löper ökad risk för svår neutropeni och diarré som en följd av irinotekanbehandling. Denna risk ökar med ökad dos av irinotekan.

Även om den exakta minskningen av startdosen inte har fastställts, bör en lägre startdos av irinotekan övervägas för patienter som är långsamma UGT1A1 metaboliserare, särskilt för patienter där dosen är >180 mg/m² eller sköra patienter. Aktuella kliniska riktlinjer bör övervägas vid dosrekommendationer i denna patientpopulation. Efterföljande doser kan ökas baserat på den individuella toleransen för behandlingen.

UGT1A1-gentypning kan användas för att identifiera patienter som löper ökad risk för svår neutropeni och diarré men den kliniska nyttan är okänd eftersom polymorfism av UGT1A1 inte står för all toxicitet vid irinotekanbehandling (se avsnitt 5.2).

Övrigt

I sällsynta fall har njursvikt, blodtrycksfall eller cirkulationssvikt förekommit hos patienter i samband med dehydrering i anslutning till 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 hos fertila kvinnor/män

På grund av risken för genotoxicitet rekommenderas fertila kvinnliga patienter att använda effektiv preventivmetod under behandling och i 6 månader efter den sista dosen irinotekan.

På grund av risken för genotoxicitet rekommenderas manliga patienter som har en fertil kvinnlig partner att använda effektiv preventivmetod under behandling och i 3 månader efter den sista dosen irinotekan (se avsnitt 4.6).

Amning

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

Hjälpämnen

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller 45 mg sorbitol i varje ml koncentrat. Patienter med ärftlig fruktosintolerans ska inte ges detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt. Detaljerad anamnes med avseende på symtom på ärftlig fruktosintolerans måste tas av varje patient innan detta läkemedel ges.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, 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 plasmanivån av den aktiva metaboliten av irinotekan, SN-38. I en liten farmakokinetisk studie (n=5), i vilken irinotekan 350 mg/m² administrerades samtidigt med johannesört (*Hypericum perforatum*) 900 mg, observerades en minskning av plasmakoncentrationerna med 42 % av den aktiva metaboliten av irinotekan, SN-38. Som ett resultat av detta, bör johannesört ej administreras tillsammans med irinotekan (se avsnitt 4.3).

Levande försvagade vacciner (till exempel vaccin mot gula febern): Risk för generaliserad reaktion på vacciner, möjligen dödlig. Samtidig användning är kontraindicerad under pågående behandling med irinotekan och under 6 månader efter avslutad behandling. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan administreras men responsen på dessa vacciner kan vara minskad.

Samtidig användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)

Samtidig användning av irinotekan med starka hämmare eller inducerare av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) kan förändra metabolismen av irinotekan och bör undvikas (se avsnitt 4.4).

Starka inducerare av CYP3A4 och/eller UGT1A1 (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 administrering av CYP3A4-inducerande antikonvulsiva läkemedel leder till minskad exponering av irinotekan, SN-38 och SN-38-glukuronid och minskade farmakodynamiska effekter. Effekten av sådana antikonvulsiva läkemedel återspeglades av en minskning av AUC för SN-38 och SN-38G med 50% eller mer. Förutom induktion av CYP3A4-enzym kan förbättrad glukuronidering och ökad gallvägsutsöndring spela en roll för att minska exponeringen för irinotekan och dess metaboliter. Dessutom med fenytoin: Risk för förvärrade kramper pga minskad absorption av fenytoin orsakat av cytotoxiska läkemedel.

Starka hämmare av CYP3A4 (t ex ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, proteashämmare, klaritromycin, erytromycin, telitromycin):

En studie har visat att samtidig administration av ketokonazol resulterade i en minskning av AUC för APC med 87 % och en ökning av AUC för SN-38 med 109 % jämfört med när endast irinotekan gavs.

UGT1A1-hämmare (t ex atazanivir, ketokonazol, regorafenib)

Risk för ökning av systemisk exponering för SN-38, den aktiva metaboliten av irinotekan. Läkare bör beakta detta om kombinationen inte kan undvikas.

Övriga CCYP3A4-hämmare (t ex krizotinib, idelalisib):

Risk för ökning av toxicitet av irinotekan pga minskad metabolism av irinotekan orsakad av krizotinib eller idelalisib.

Försiktighet

Vitamin K-antagonister: Ökad risk för blödning och trombotiska händelser vid tumörsjukdomar. Om vitamin-K-antagonist är indicerad krävs en tätare kontroll av INR (Internal Normalised Ratio).

Samtidig användning som måste övervägas

Immunsuppressiva läkemedel (t ex ciklosporin, takrolimus): Kraftig immunsuppression med risk för lymfproliferation.

Neuromuskulärt blockerande medel: Interaktion mellan irinotekan och neuromuskulärt blockerande medel kan inte uteslutas, eftersom irinotekan motverkar acetylkolinesteras-aktivitet. Läkemedel som motverkar acetylkolinesteras-aktivitet kan förlänga suxameton's neuromuskulärt blockerande effekt och motverka icke-depolariserande läkemedels neuromuskulära blockad.

Andra kombinationer

5-fluorouracil/folinsyra: Administrering tillsammans med 5 FU/folinsyra i kombinationsbehandling förändrar inte farmakokinetiken hos irinotekan.

Bevacizumab: Resultat från en interaktionsstudie visade ingen signifikant effekt av bevacizumab på irinotekans farmakokinetik eller dess aktiva metabolit SN-38. Detta utesluter dock inte ökad toxicitet på grund av dessa läkemedels farmakologiska egenskaper.

Cetuximab: Det finns inga belägg för att säkerhetsprofilen för irinotekan 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 genotoxicitet rekommenderas fertila kvinnliga patienter att använda effektivt preventivmedel under behandling och i 6 månader efter den sista dosen irinotekan (se avsnitt 4.4).

På grund av risken för genotoxicitet rekommenderas manliga patienter som har en fertil kvinnlig partner att använda effektivt preventivmedel under behandling och i 3 månader efter den sista dosen irinotekan (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Erfarenhet av användning av irinotekan hos gravida kvinnor är begränsad. 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 bör inte behandlas med irinotekan förrän graviditet har uteslutits.

Graviditet bör undvikas om någon av parterna behandlas med irinotekan.

Amning

Tillgängliga data är begränsade men tyder på att irinotekan och dess metabolit utsöndras i human bröstmjölk. På grund av risken för biverkningar hos diande spädbarn måste amning avbrytas under den tid behandling med Irinotekan Actavis 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 rådgivning till patienten om bevarande av sperma/ägg före behandlingsstart med Irinotecan Actavis.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Irinotekan Actavis har viss inverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienter bör varnas för att yrsel eller synrubbingar kan inträffa under 24 timmar efter infusion av Irinotecan Actavis och tillrådas att inte köra bil eller sköta 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 vara liknande dem vid 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 var 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 salivutsöndring 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 behandling med irinotekan har inhämtats från 765 patienter som erhållit 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 $< 1/10\,000$).

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	Ökning av kreatinin i blod, ökning av transaminaser (ASAT och ALAT), ökning av bilirubin, ökning av alkaliskt fosfat

Beskrivning av utvalda biverkningar (monoterapi)

Svår diarré observerades hos 20 % av patienter som följt anvisningarna för hantering av diarré. Av 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 som behandlades med antiemetika.

Förstoppning observerades 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 inklusive 7,6 % med neutrofilantal <500 celler/mm³. Fullständig återhämtning hade vanligtvis skett dag 22.

Febril neutropeni rapporterades hos 6,2 % av patienterna och i 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 trombocytal ≤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.

Svår asteni rapporterades hos <10% av patienterna som fick monoterapi. Orsakssambandet med irinotekan är inte helt fastställt. Feber 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, alkaliskt fosfatase 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. akneliknande utslag, 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.

Biverkningar av grad 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 högre frekvens jämfört med kapecitabin som monoterapi inkluderar:

Vanliga, biverkningsgrad 3 och 4: neutropeni, trombos/emboli, hypertoni och myokardischemi/-infarkt. 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
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Slemhinneinflammation, Asteni
	Vanliga	Pyrexia
Undersökningar	Mycket vanliga	Ökning av transaminaser (ALAT och ASAT), ökning av bilirubin, ökning av alkaliskt fosfat i blodet

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/eller loperamid har observerats hos 3,4 % av patienterna.

Neutropeni observerades hos 82,5 % av patienterna och var svår (neutrofilantal <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 <80 g/l).

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.

Svår asteni rapporterades hos 6,2 % av patienterna som fick kombinationsbehandling.

Orsakssambandet med irinotekan har inte klarlagts fullständigt.

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

Laboratorietester

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

Andra biverkningar som rapporterats i kliniska studier vid dosering med irinotekan en gång i veckan

Följande ytterligare läkemedelsrelaterade biverkningar har rapporterats i kliniska studier med irinotekan: smärta, sepsis, anorektala sjukdomar, Candida-infektion i magtarmkanalen, hypomagnesemi, utslag, hudsymtom, gångstörning, förvirring, huvudvärk, synkope, rodnad (blodvallning), bradykardi, urinvägsinfektion, smärta i bröstet, ökade nivåer av gammaglutamyltransferas (GGT), extravasering och tumörlyssyndrom, hjärt- kärlsjukdomar (angina pectoris, hjärtstopp, hjärtinfarkt, myokardischemi, perifer kärlsjukdom, kärlsjukdom) och tromboemboliska händelser (artärtrombos, cerebral infarkt, cerebrovaskulär händelse, djup ventrombos, perifer embolism, lungemboli, tromboflebit, blodpropp och plötslig död). (Se avsnitt 4.4).

Uppföljning efter marknadsföring

Frekvenser från uppföljning efter marknadsföring är inte kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystem	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 antitrombocytantikroppar
Immunsystemet	• Överkänslighetsreaktion • Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	• Dehydrering (pga diarré och kräkningar) • Hypovolemi
Centrala och perifera nervsystemet	• Talstörningar av i allmänhet övergående natur, i vissa fall orsakat av kolinergt syndrom som observerats under eller kort tid efter infusion med irinotekan • Parestesi • Ofrivilliga muskelsammandragningar
Hjärtat	• Hypertoni (under eller efter infusion)

MedDRA organsystem	Föredragen term
	• Cirkulationssvikt[‡]
Blodkärl	• Hypotoni[‡]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	• En mindre vanlig biverkan av irinotekanbehandling är interstitiell lungsjukdom, påvisbar i form av lunginfiltrat; Tidiga effekter såsom dyspné har rapporterats (se avsnitt 4.4). • Dyspné (se avsnitt 4.4) • Hicka
Magtarmkanalen	• Tarmobstruktion • Ileus: fall av ileus utan föregående kolit har också rapporterats (se avsnitt 4.4) • Megakolon • Gastrointestinal blödning • Kolit; i vissa fall har kolit förvärrats av sår, blödningar, ileus eller infektion • Tyflit • Ischemisk kolit • Ulcerös kolit • Symtomatiskt eller asymtomatiskt förhöjda nivåer av pankreasenzymer • Tarmperforation
Lever och gallvägar	• Leversteatos • Fettlever
Hud och subkutan vävnad	• Hudreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	• Kramper
Njurar och urinvägar	• Nedsatt njurfunktion och akut njursvikt, i allmänhet hos patienter som fick infektioner och/eller vätskebrist beroende på allvarlig gastrointestinal toxicitet. [‡] • Njursvikt[‡]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	• Reaktionen vid infusionsområdet
Undersökningar	• Ökning av amylas i blod • Ökning av lipas • Hypokalemi • Hyponatremi, huvudsakligen vid diarré och kräkningar • Ökning av transaminaser (t.ex. ASAT och ALAT) utan progredierande levermetastaser har rapporterats i mycket sällsynta fall.
	•

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

[†] T.ex. *Herpes zoster*, influensa, hepatit B-reakivering, cytomegalovirus-kolit

[‡] Enstaka fall av njursvikt, blodtrycksfall eller cirkulationssvikt har observerats hos patienter i samband med dehydrering i anslutning till 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 till (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.

Behandling

Det finns ingen känd antidot mot irinotekan. 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 camptothecin. 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. Hämningen 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-glykoproteinMDR 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 den tumörhämmande aktiviteten är den mest relevanta farmakologiska effekten hämning av acetylcholinesteras.

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 kolorektal cancer som behandlades antingen med dosering varannan vecka (se avsnitt 4.2) eller med dosering varje vecka. Patienter som behandlades med dosering varannan vecka fick 180 mg/m² irinotekal

hydroklorid trihydrat dag 1 varannan vecka, åtföljt samma dag av infusion med folinsyra (200 mg/m² under 2 timmar) samt 5-FU (400 mg/m² som intravenös bolusinjektion åtföljt av 600 mg/m² infunderat intravenöst under 22 timmar). Dag 2 gavs folinsyra och 5-FU i samma doser och på samma sätt. Vid behandling varje vecka gavs 80 mg/m² irinotecan hydroklorid trihydrat åtföljt av folinsyra (500 mg/m² som intravenös infusion under 2 timmar) och sedan 5-FU (2300 mg/m² som intravenös infusion under 24 timmar) i sex veckor. I studien av kombinationsbehandling med de två ovanstående regimerna utvärderades effekten av irinotekan hos 198 behandlade patienter:

	Samtliga patienter (n=198)		Veckovis behandling (n=50)		Varannan veckas behandling (n=148)	
	irinotekan- hydroklorid- trihydrat +5FU/ folinsyra	5FU/ folinsyra	irinotekan- hydroklorid- trihydrat + 5FU/ folinsyra	5FU/ folinsyra	irinotekan- hydroklorid- trihydrat +5FU/ folinsyra	5FU/ folinsyra
Respons- frekvens (%)	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 terapimisslyckande (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	

5 FU: 5-fluorouracil

NS: icke signifikant

*: Enligt protokollsanalys

I gruppen med veckovis behandlade patienter 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 ($<0,5 \times 10^9/l$) var 5,8 % hos patienter som behandlats med Irinotekan i kombination med 5-FU/folinsyra och 2,4 % hos patienter som enbart fått 5-FU/folinsyra.

Dessutom var mediantiden till försämrat allmäntillstånd signifikant längre i gruppen som fått 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 "globalt hälsotillstånd"/"livskvalitet" 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 förstalinjebehandling 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 durationen av den metastaserande sjukdomen. 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
Hazard ratio ^b		0,660
p-värde		0,00004
Progressionsfri överlevnad		
Mediantid (månader)	6,2	10,6
Hazard ratio		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 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). Andelen patienter med KRAS vildtyp-tumörer från patientpopulationen med utvärderingsbar KRAS-status omfattade 64 %. Effektdata för denna studie sammanfattas i tabellen nedan:

	Hela populationen	KRAS vildtyp-population
--	-------------------	-------------------------

Variabel/statistik	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) (XELIRI) och andra linjen-behandling kapecitabin (1 000 mg/m² 2 gånger dagligen under 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m² dag 1). Alla behandlingscykler administrerades i intervall om 3 veckor. För första linjen-behandlingen var medianen för progressionsfri överlevnad i intent-to-treat-populationen 5,8 månader (95 % KI, 5,1-6,2 månader) för monoterapi med kapecitabin och 7,8 månader (95 % KI, 7,0-8,3 månader) för XELIRI (p=0,0002).

Data från en interimsanalys av en randomiserad, kontrollerad fas II multicenterstudie (AIO KRK 0604) stödjer användningen av kapecitabin med en startdos på 800 mg/m² under 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab som första linjen-behandling för patienter med metastaserande kolorektalcancer. 115 patienter randomiserades till behandling med kapecitabin i kombination med irinotekan (XELIRI) och bevacizumab: kapecitabin (800 mg/m² 2 gånger dagligen under 2 veckor följt av en vilofas på 7 dagar), irinotekan (200 mg/m² som en infusion under 30 minuter dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/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 metastaserande kolorektalcancer

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

	Fas III	
	Irinotekan jämfört med understödjande behandling	Irinotekan jämfört med 5-FU

	Irinotekan n=183	Understödjande vård n=90	p-värden	Irinotekan n=127	5-FU n=129	p-värden
Överlevnad utan progression vid 6 månader (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p=0,03
Överlevnad vid 12 månader (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,0351
Median överlevnad (månader)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: Ej tillämpligt

*: Statistiskt signifikant skillnad

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

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

Vid kombination med cetuximab efter behandlingssvikt med irinotekan inklusive cytotoxisk behandling

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

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

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

Effektdata från dessa studier sammanfattas i tabellen nedan:

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

EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1
-------------------	-----	-----------	-----------	-----------	------------	-----	----------	-----	----------

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Medelvärde 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 vardera, och medelvärdet på arean under kurvan (AUC) var 34 mikrogram x timme/ml respektive 451 ng x timme/ml, vardera. Stora interindividuella skillnader av farmakokinetiska parametrar observerades, framför allt för SN-38.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) i en fas 1-studie med 60 patienter som fick en dosregim med 30 minuters infusion av 100 till 750 mg/m² var 157 liter/m².

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

Biotransformation

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 faeces främst via gallan och 22 % via urinen.

Två metaboliska 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 hos 60 patienter där dosen 100 till 750 mg/m² gavs som intravenös infusion under 30 minuter var tredje vecka, visade irinotekan en eliminationsprofil som antingen var bifasisk eller trifasisk. Medelvärdet för clearance i plasma var 15 liter/timme/m². Medelvärdet för halveringstiden i plasma var 12 minuter för den första fasen av den trifasiska modellen, 2,5 timmar för den andra fasen och 14,2 timmar för den terminala fasen. SN-38 visade en bifasisk eliminationsprofil 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

Hos 148 patienter med metastaserande kolorektal cancer, ingående i fas II studier, som behandlats med olika scheman och med olika doser, har man gjort en farmakokinetisk analys av irinotekan. Farmakokinetiska parametrar som uppskattades med en trekompartiment modell liknade de som observerades i fas I studier. Alla studier har visat att expositionen för irinotekan (CPT-11) och SN-38 ökar proportionellt med den administrerade dosen, CPT-11; farmakokinetiken är oberoende av antal tidigare cykler och av administrationsschemat.

Farmakokinetiska/Farmakodynamiska förhållanden

Intensiteten hos de viktigaste toxiciteterna som uppstår med irinotekan (t.ex. leukonutropeni och diarré) är relaterade till exponeringen (AUC) för aktiv substans och metabolit SN-38. Signifikanta korrelationer observerades mellan hematologisk toxicitet (minskning av vita blodkroppar och neutrofiler vid nadir) eller diarréintensitet och AUC för både irinotekan och metabolit SN-38 vid monoterapi.

Patienter med nedsatt UGT1A1 aktivitet

Urindifosfatglukuronosyltransferas 1A1 (UGT1A1) är inblandad i den metabola inaktiveringen av SN-38, den aktiva metaboliten av irinotekan, till den inaktiva metaboliten SN-38-glukuronid (SN-38G). UGT1A1-genen är starkt polymorfisk, vilket leder till att olika individer har olika metabolisk kapacitet. De mest välkända UGT1A1-varianterna är UGT1A1*28 och UGT1A1*6. Dessa varianter och andra medfödda brister i UGT1A1 uttryck (t.ex. Gilberts och Crigler-Najjars syndrom) associeras med nedsatt aktivitet av detta enzym.

Patienter som är långsamma UGT1A1 metaboliserare (t.ex. homozygota för UGT1A1*28 eller UGT1A1*6-varianten) löper ökad risk för allvarliga biverkningar så som svår neutropeni och diarré vid irinotekanbehandling, som en följd av ackumuleringen av SN-38. Data från flera metaanalyser tyder på att risken är högre för patienter där dosen är $>180 \text{ mg/m}^2$ (se avsnitt 4.4).

UGT1A1-gentypning kan användas för att identifiera patienter som löper ökad risk för svår neutropeni och diarré. Homozygot UGT1A1*28 förekommer med en frekvens om 8-20% hos befolkningen i Europa, Afrika, Mellanöstern och Latinamerika medan *6-varianten i dessa populationer är nästintill obefintlig. För befolkningen i Ostasien är frekvensen 1-4% för *28/*28, 3-8% för *6/*28 och 2-6% för *6/*6. För befolkningen i Central- och Sydasiien är frekvensen ungefär 17% för *28/*28, 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 påvisats i Ames test.

Hos råttor, som behandlades en gång i veckan under 13 veckor med den maximala dosen 150 mg/m^2 (vilket är mindre än hälften av den rekommenderade dosen till människa), hade inga behandlingsrelaterade tumörer rapporterats 91 veckor efter avslutad behandling.

Toxicitetsstudier av enkeldos och upprepade doser av Irinotekan har genomförts på möss, råttor och hundar. De viktigaste toxiska effekterna sågs i de blodbildande och lymfatiske systemen. På hundar rapporterades fördröjd diarré i samband med atrofi och 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 justering till pH 3,5)

Saltsyra (för justering till pH 3,5 vid behov)

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

Hållbarhet i oöppnad injektionsflaska

3 år

Hållbarhet av öppnad injektionsflaska

Innehållet i injektionsflaskan ska användas omedelbart efter att injektionsflaskan brutits.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för substansen efter spädning med rekommenderade utspädningsvätskor för infusion (se avsnitt 6.6) har visats för upp till 24 timmar vid 30°C och 48 timmar vid 2°C - 8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart efter spädning.

Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstiderna och betingelserna innan användning användarens ansvar, och ska normalt inte överskrida 24 timmar i 2-8 °C, om inte beredningen/spädningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

Se avsnitt 6.3 angående förvaring av blandad infusionslösning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasinjektionsflaska (typ 1) med bromobutylgummi och metallhylsa (aluminium) med polypropylenskiva. Injektionsflaskor packas med eller utan skyddande plastöverdrag.

Förpackningsstorlekar

1 x 2 ml injektionsflaska

1 x 5 ml injektionsflaska

5 x 5 ml injektionsflaska

1 x 15 ml injektionsflaska

1 x 25 ml injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Liksom andra cytostatika, måste Irinotecan Actavis beredas och hanteras med försiktighet. Skyddsglasögon, munskydd och skyddshandskar måste användas. Skölj omedelbart och noggrant med tvål och vatten om Irinotecan Actavis-lösning eller infusionslösning kommer i kontakt med huden. Skölj omedelbart och noggrant med vatten om Irinotecan Actavis-lösning eller infusionslösning kommer i kontakt med slemhinnor.

Beredning för administrering av intravenös infusion

Liksom andra injicerbara läkemedel måste Irinotecan Actavis lösningen beredas aseptiskt (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 aseptiska förhållanden upp önskad mängd Irinotekan Actavis koncentrat 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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24698

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2008-01-18
Datum för den senaste förnyelsen: 2009-05-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-26