

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irinotecan Fresenius Kabi 20 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Koncentratet innehåller 20 mg/ml irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 17,33 mg/ml irinotekan).

En injektionsflaska på 2 ml innehåller 40 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

En injektionsflaska på 5 ml innehåller 100 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

En injektionsflaska på 15 ml innehåller 300 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

En injektionsflaska på 25 ml innehåller 500 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje ml innehåller 45 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Koncentratet är en ljusgul lösning som är fri från synliga partiklar.

pH: 3,0 till 3,8

Osmolaritet: 250 till 400 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Irinotecan Fresenius Kabi är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektalcancer:

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

Irinotekan i kombination med cetuximab är indicerat för behandling av metastaserande kolorektalcancer, om tumören uttrycker epidermal tillväxtfaktor (EGFR) och RAS vildtyp, hos patienter som inte fått tidigare behandling mot metastaserande sjukdom eller efter svikt av irinotekaninnehållande cytostatikabehandling (se 5.1).

Irinotekan i kombination med 5-fluorouracil, folinsyra och bevacizumab är indicerat som förstahandsbehandling av patienter med metastaserande koloncancer eller rektalcancer.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Endast för vuxna patienter. Irinotecan Fresenius Kabi, infusionsvätska 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 som intravenös infusion under 30-90 minuter var 3:e vecka (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Som kombinationsbehandling (till tidigare obehandlade patienter):

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

- Irinotekan plus 5FU/FA enligt tvåveckorsschema

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

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 samt relevanta avsnitt i produktresumén för kapecitabin.

Dosjusteringar:

Irinotekan 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 när behandlingsrelaterad diarré har gått tillbaka fullständigt.

Inför start av nästa infusion bör dosen av irinotekan, och av 5FU 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 irinotekan och/eller 5FU i förekommande fall:

- Hematologisk toxicitet [neutropeni grad 4, neutropeni (neutropeni grad 3-4 och feber grad 2-4), trombocytopeni 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.

I kombination med kapecitabin för patienter som är fyllda 65 år eller äldre rekommenderas en reduktion av startdosen av kapecitabin till 800 mg/m² två gånger dagligen i enlighet med

produktresumén för kapecitabin. För dosjusteringar vid kombinationsbehandling se även produktresumén för kapecitabin.

Behandlingstidens längd

Behandling med irinotekan bör fortsätta tills dess att en objektiv progression av sjukdomen eller oacceptabel toxicitet föreligger.

Särskilda populationer

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. Hos dessa patienter med hyperbilirubinemi och en protrombintid längre än 50 % är clearance av irinotekan minskat (se avsnitt 5.2) och risken för hepatotoxicitet därmed 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 skall inte behandlas med irinotekanhydrokloridtrihydrat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Irinotekan rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom studier på denna patientgrupp saknas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre patienter

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts på äldre patienter. Dosen till dessa patienter skall 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

Försiktighet ska iaktas vid hantering och användning av läkemedlet. För information om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller tarmobstruktion (se avsnitt 4.4).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller 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).
- Allvarlig 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 detta läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av irinotekan 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 incidens skall irinotekan endast ordinerar 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.

När irinotekan ges som monoterapi är det vanligen med enligt ett schema med behandling var 3:e vecka. Emellertid kan veckovis behandling (se avsnitt 5.1) övervägas hos patienter som behöver noggrann uppföljning eller vid särskild risk för svår neutropeni.

Fördröjd diarré

Patienterna skall 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 med irinotekan. Patienterna skall 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/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 flytande avföring inträffar skall patienten börja dricka stora mängder vätska som innehåller elektrolyter, och adekvat behandling mot diarré måste inledas omedelbart. Denna behandling bör ordinerar av den avdelning som administrerar irinotekan. Hemskrivna patienter bör ha de ordinerade läkemedlen tillgängliga för att omgående kunna behandla diarré om sådan uppkommer. Dessutom måste patienten informera sin läkare eller avdelningen när/om diarré uppkommit.

Den för närvarande rekommenderade behandlingen mot diarré består av höga doser loperamid (4 mg som första dos och därefter 2 mg varannan timme). Denna behandling ska 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 <500 celler/mm³).

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

- om diarrén återföljts 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 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 vid irinotekan-behandling. Patienterna bör uppmärksammas på risken för neutropeni och betydelsen av feber. Neutropeni med feber ($>38^{\circ}\text{C}$ och antal neutrofila granulocyter ≤ 1000 celler/ mm^3) 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 skall 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. För patienter med ett bilirubinvärde >3 gånger det övre normalvärdet (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt UGT1A-aktivitet

Patienter med nedsatt UGT1A1-metabolisering, såsom patienter med Gilberts syndrom (dvs homozygota för UGT1A1*28 eller 6*-varianterna) har en ökad risk för svår neutropeni och diarré efter behandling med irinotekan. Risken ökar med dosen av irinotekan.

Trots att en exakt minskning av startdosen inte har fastställts bör en reducerad startdos av irinotekan övervägas för patienter med nedsatt UGT1A1-metabolisering, särskilt patienter som ges doser >180 mg/ m^2 eller sköra patienter. Hänsyn bör tas till tillämpliga kliniska riktlinjer för dosrekommendationer i denna patientgrupp. Efterföljande doser kan ökas baserat på patientens individuella tolerans för behandlingen.

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

Illamående och kräkningar

Profylaktisk behandling med antiemetika rekommenderas före varje behandling med irinotekan. Illamående och kräkningar är vanligt förekommande. Patienter med kräkningar i samband med fördröjd diarré skall läggas in på sjukhus för adekvat behandling så fort som möjligt.

Akut kolinergiskt syndrom

Om ett akut kolinergiskt syndrom uppträder (definierat som tidig diarré och en varierande symptombild med svettningar, bukkramper, pupillsammandragning och salivering), bör atropin (0,25 mg subkutant) ges, om inte kliniska kontraindikationer föreligger (se avsnitt 4.8).

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

Försiktighet bör iakttas hos patienter med astma. Till patienter som drabbats av ett akut och allvarligt kolinergiskt syndrom rekommenderas atropin profylaktiskt vid påföljande cykler av irinotekan.

Sjukdomar i andningsorgan

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

Extravasering

Även om irinotekan inte är känd för att ge upphov till det bör försiktighetsåtgärder tas för att undvika extravasering och injektionsstället bör övervakas noga för symtom på inflammation. Om extravasering skulle uppstå rekommenderas noggrann sköljning av området och lokal nedkylning med is.

Äldre patienter

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

Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller patienter med tarmobstruktion

Patienter får inte behandlas med irinotekan förrän eventuell tarmobstruktion 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.

Strålningsterapi

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

Vid behandling med irinotekan har myokardischemi observerats, främst hos patienter med underliggande hjärtsjukdomar, andra kända riskfaktorer för hjärtsjukdomar eller tidigare cytotoxisk kemoterapi (se 4.8).

Patienter med kända riskfaktorer ska därför övervakas noga och åtgärder ska vidtas för att minimera alla påverkbara riskfaktorer (t.ex. rökning, hypertension 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 tumören.

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.

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 irinotekan pågår (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Samtidig administration av irinotekan och 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).

Detta läkemedel innehåller 45 mg sorbitol i varje ml koncentrat. Patienter med ärftlig 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 kontraindicerat i denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.

Detaljerad anamnes med avseende på symptom på ärftlig fruktosintolerans måste tas av varje patient innan detta läkemedel ges.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerad samtidig användning (se avsnitt 4.3)

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

Levande försvagade vacciner (till exempel vaccin mot gula febern): Risk för generaliserad

reaktion mot vacciner, möjligen dödlig. Samtidig användning är kontraindicerat under behandling med irinotekan och i ytterligare 6 månader efter behandlingens slut. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan ges, men responsen på dessa vacciner kan bli försvagad.

Ej rekommenderad samtidig användning (se avsnitt 4.4)

Samtidig behandling med 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 med minskad farmakodynamisk effekt som följd. Flera studier har visat att samtidig behandling med CYP3A4-inducerande kramplösande läkemedel orsakar minskad exponering av irinotekan, SN-38 och SN-38-glukuronid med minskad farmakodynamisk effekt som följd. Effekten av sådana kramplösande läkemedel sågs genom en minskning i AUC med 50 % eller mer för SN-38 och SN-38G. Utöver induktion av CYP3A4-enzym kan även ökad glukuronidering och ökad gallutsöndring spela en roll för den minskade exponeringen av irinotekan och dess metaboliter. Dessutom med fenytoin: Risk för förvärrade kramper beroende på minskning av fenytoins absorption från mag-tarmkanalen, orsakat 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 atazinavir, 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 pga minskad metabolism av irinotekan orsakad av krizotinib eller idelalisib.

Försiktighet vid användning

Vitamin K-antagonister: Ökad risk för blödning och trombotiska händelser vid tumörsjukdom. Om behandling med vitamin K-antagonister behövs krävs tätare INR-övervakning.

Samtidig användning som bör beaktas

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

Neuromuskulära blockerare: Interaktion mellan irinotekan och neuromuskulära blockerare kan inte uteslutas, eftersom irinotekan motverkar kolinesteras-aktivitet. Läkemedel som motverkar kolinesteras-aktivitet 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 att bevacizumab inte har någon signifikant effekt på irinotekans farmakokinetik eller dess aktiva metabolit SN-38. Det utesluter dock inte en ökad toxicitet orsakad av deras farmakologiska egenskaper.

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

Antineoplastiska läkemedel (inklusive 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 irinotekan verkningsmekanism ska Irinotekan därför inte användas under graviditet om inte tillståndet innebär att det 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 måste amning avbrytas under den tid behandling med irinotekan pågår (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Fertilitet

Det finns inga data på irinotekans effekt på fertiliteten hos människor. I djur har biverkningar av irinotekan på fertiliteten hos avkomman dokumenterats (se avsnitt 5.3).

Överväg innan behandling med irinotekan påbörjas att ge patienten råd om konservering av könsceller.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Irinotekan har måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör varnas för att yrsel eller synrubbingar kan inträffa under 24 timmar efter infusion av irinotekan, och tillrådas att inte köra bil eller sköta maskiner om dessa symptom 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 buksmärtor, svettning, myos och ökad salivavsöndring som uppkom under infusionen eller 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Biverkningar rapporterade med irinotekan som monoterapi (350 mg/m² var 3:e vecka)		
Organsystem (MedDRA)	Frekvensgrupp	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni
	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	Trombocytopeni
	Vanliga	Febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Kolinergt syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Mycket vanliga	Kräkningar
	Mycket vanliga	Illamående
	Mycket vanliga	Buksmärtor
	Vanliga	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Slemhinneinflammation
	Mycket vanliga	Pyrex
	Mycket vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodkreatinin
	Vanliga	Förhöjda transaminaser (ASAT och ALAT)
	Vanliga	Förhöjt bilirubin i blod
	Vanliga	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 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 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 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 <8 g/dl och 0,9 % med hemoglobin $<6,5$ g/dl).

Trombocytopeni ($<100\,000$ celler/mm³) rapporterades hos 7,4 % av patienterna och i 1,8 % av cyklerna med trombocytantal $\leq 50\,000$ 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 mindre än 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, 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. akneliknande dermatit, 88 %). För information om biverkningar av irinotekan i kombination med cetuximab hänvisas till respektive produktresumé.

Biverkningar rapporterades 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, hjärtischemi/hjärtinfarkt; *vanliga (biverkningsgrad 3 och 4)*: febril neutropeni. För fullständig information om biverkningar av kapecitabin hänvisas till produktresumén för kapecitabin.

Biverkningsgrad 3 och 4 rapporterades 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 rapporterades med irinotekan i kombinationsbehandling (180 mg/m² varannan vecka)		
Organsystem (MedDRA)	Frekvensgrupp	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni
	Mycket vanliga	Neutropeni
	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	Febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Kolinergt syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Mycket vanliga	Kräkningar
	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Buksmärta
	Vanliga	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Slemhinneinflammation
	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Pyrexia

Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser (ASAT och ALAT)
	Mycket vanliga	Förhöjt bilirubin i blod
	Mycket vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod

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 (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 <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.

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 fosfatas 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, har rapporterats.

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

Följande ytterligare läkemedelsrelaterade händelser har rapporterats i kliniska studier med irinotekan: smärta, sepsis, anorektal sjukdom, GI candida-infektion, hypomagnesemi, utslag, hudpåverkan, gång-störning, förvirring, huvudvärk, synkope, rodnad, bradykardi, urinvägsinfektion, bröstsmärta, förhöjt gammaglutamyltransferas, extravasering och tumörlyssyndrom, kardiovaskulära sjukdomar (angina pectoris, hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, myokardischemi, perifer vaskulär sjukdom, vaskulär sjukdom) och tromboemboliska händelser (arteriell trombos, cerebral infarkt, cerebrovaskulär händelse, djup ventrombos, perifer emboli, lungemboli, tromboflebit, trombos och plötslig död). (Se avsnitt 4.4).

SÄKERHETSUPPFÖLJNING EFTER MARKNADSFÖRING

Frekvenserna från säkerhetsuppföljning efter marknadsföring är inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem (MedDRA)	Biverkning
Infektioner och infestationer	• Pseudomembranös kolit som har dokumenterats bakteriellt (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepsis • Svampinfektioner* • Virusinfektioner†
Blodet och lymfsystemet	• Trombocytopeni med antikroppar mot trombocyter
Immunsystemet	• Överkänslighetsreaktion • Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	• Uttorkning (på grund av diarré och kräkningar) • Hypovolemi
Centrala och perifera nervsystemet	• Övergående talstörningar, i allmänhet övergående, i vissa fall kan händelsen tillskrivas det kolinerga syndrom observerades under eller strax efter infusion av irinotekan • Parestesi • Ofrivilliga muskelsammandragningar
Hjärtat	• Hypertoni (under eller efter infusion) • Hjärt-cirkulationssvikt*
Blodkärll	• Hypotoni‡
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	• Interstitiell lungsjukdom som visar sig som lunginfiltration är mindre vanlig under irinotekanbehandling, 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 • Megakolon • Gastrointestinal blödning • Kolit; I vissa fall komplicerades kolit av sårbildning, blödning, ileus, eller infektion. • Tyflit • Ischemisk kolit • Ulcerös kolit • Symtomatisk eller asymtomatisk ökning av pankreasenzymer • Tarmperforation
Lever och gallvägar	• Steatos
Hud och subkutan vävnad	• Hudreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	• Kramper

Organsystem (MedDRA)	Biverkning
Njurar och urinvägar	• Nedsatt njurfunktion och akut njursvikt i allmänhet hos patienter som blivit infekterade och/eller haft vätskebrist på grund av allvarlig gastrointestinal toxicitet ‡ • Njurinsufficiens ‡
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	• Reaktionen vid infusionsstället
Undersökningar	• Förhöjt amylas • Förhöjt lipas • Hypokalemi • Hyponatremi främst på grund av diarré och kräkningar • Förhöjda transaminaser (ASAT och ALAT) i avsaknad av progressiva levermetastaser har rapporterats mycket sällan.
* t.ex. Pneumocystis jirovecii-pneumoni, bronkopulmonell aspergillos, systemisk candida. † t.ex. Hepes zoster, influensa, hepatit B-reaktivering, cytomegalvirus-kolit. ‡ I sällsynta fall har njursvikt, blodtrycksfall eller hjärtcirkulationssvikt observerats hos patienter som upplevt episoder av uttorkning i samband med diarré och/eller kräkningar, eller sepsis.	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/risikförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser uppgår till ungefär två gånger den terapeutiska dosen har rapporterats, vilket kan ha dödlig utgång. De viktigaste biverkningarna som rapporterades var svår neutropeni och svår diarré.

Hantering

Det finns ingen känd antidot mot irinotekan. Maximalt understödande behandling bör sättas in för att förebygga uttorkning orsakad av diarré och för att behandla infektionskomplikationer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel. 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. Hämmningen av DNA topoisomeras I av irinotekan eller SN-38 inducerar enkelsträngbrott på DNA, vilket blockerar DNA-replikationen och är anledningen till cytotoxiciteten. Denna cytotoxiska aktivitet är tidsberoende och specifik för S-fasen.

In vitro känns inte irinotekan och SN-38 igen 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 xenograftor (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 acetylkolinesteras.

Kliniska data

Vid kombinationsterapi som förstahandsbehandling av metastaserande kolorektalcancer

Som 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 eller varje vecka (se "Dosering och administreringssätt"). Patienter som behandlades med dosering varannan vecka fick 180 mg/m² irinotekanhydrokloridtrihydrat 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 irinotekanhydrokloridtrihydrat åtföljt av folinsyra (500 mg/m² som intravenös infusion under 2 timmar) och sedan 5-FU (2 300 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:

	Kombinationsbehandling (båda doseringsregimerna) (n=198)		Veckovis behandling (n=50)		Behandling varannan vecka (n=148)	
	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA
Responsfrekvens (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-värden	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-värden	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Median responsduration (mån)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-värden	NS		p = 0,043		NS	
Median av responsduration och stabilisering (mån)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-värden	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediantid till terapisvikt (mån)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-värden	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Median överlevnad (månader)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-värden	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinsyra

NS: ej 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/FA och 25,6 % hos patienter som enbart fått 5-FU/FA. Incidensen av svår neutropeni (<500 celler/mm³) var 5,8 % hos patienter som behandlats med irinotekan i kombination med 5-FU/FA och 2,4 % hos patienter som enbart fått 5-FU/FA.

Dessutom var mediantiden till försämrat allmäntillstånd signifikant längre i gruppen som fått kombinationsbehandling med irinotekan jämfört med den som fått enbart 5FU/FA (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. Förbättring av det totala hälsotillståndet/livskvaliteten var något bättre i gruppen som fått irinotekan som kombinationsbehandling, även om skillnaden inte var statistiskt signifikant. Den kliniska effekten av kombinationsbehandling med irinotekan kunde således uppnås utan försämring av livskvaliteten.

I kombination 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/FA 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/FA + Placebo	Arm 2 irinotekan/5FU/FA + Avastin ^a

Antal patienter	411	402
Total 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
Total 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.

I kombinationsterapi med cetuximab

EMR 62 202-013: I denna randomiserade studie på patienter med metastaserande kolorektalcancer som inte tidigare behandlats för metastaserande sjukdom jämfördes behandling med kombinationen av cetuximab och irinotekan plus 5-fluorouracil/folinsyra (5-FU/FA) givet som infusion (599 patienter) med behandling med enbart kemoterapi (599 patienter). Hos den patientpopulation som kunde utvärderas för KRAS-status var andelen patienter vars tumörer uttryckte KRAS vildtyp 64%.

Effektdata från denna studie är sammanfattade i tabellen nedan:

Variabel/statistik	Total population		Population med KRAS vildtyp	
	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				
Hazard Ratio (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 infunderat 5-FU/FA, ORR = objektiv svarsfrekvens (patienter med komplett svar eller partiellt svar), PFS = överlevnadstid utan progression

I kombinationsterapi med kapecitabin

Data från en randomiserad, kontrollerad fas-III studie (CAIRO) stödjer användningen av kapecitabin vid en startdos av 1000 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. Åttahundratjugo (820) patienter randomiserades till att få antingen sekventiell behandling (n=410) eller kombinationsbehandling (n=410). Sekventiell behandling bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1250 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar), i andra linjen irinotekan (350 mg/m² på dag 1) och i tredje linjen kombination med kapecitabin (1000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) och oxaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Kombinationsbehandling bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) kombinerat med irinotekan (250 mg/m² på dag 1) (XELIRI) och i andra linjen med kapecitabin (1000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Samtliga behandlingscykler administrerades i intervall om 3 veckor. I första linjens behandling var mediantid till progressionsfri överlevnad i "intent-to-treat"-populationen 5,8 månader (95% KI 5,1 - 6,2 månader) för kapecitabin monoterapi och 7,8 månader (95% KI 7,0 - 8,3 månader; p=0,0002) för XELIRI.

Data från en interimsanalys från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas-II studie (AIO KRK 0604) stödjer användningen av kapecitabin vid en startdos av 800 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. Etthundrafemtio (115) patienter randomiserades till behandling med kapecitabin kombinerat med irinotekan (XELIRI) och bevacizumab: kapecitabin (800 mg/m² två gånger dagligen i 2 veckor följt av en 7-dagars viloperiod), irinotekan (200 mg/m² som en 30 minuters infusion dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka); totalt var 118 patienter randomiserade till behandling med kapecitabin kombinerat med oxaliplatin plus bevacizumab: kapecitabin (1000 mg/m² två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), oxaliplatin (130 mg/m² som en 2 timmars infusion på dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minuters infusion 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). Responsfrekvens (komplett respons plus delvis respons) var 45% (XELOX plus bevacizumab) jämfört med 47% (XELIRI plus bevacizumab).

I monoterapi som andrahandsval vid behandling av metastaserande kolorektalcancer

Kliniska fas II/III-studier har genomförts med dosering var 3:e vecka till mer än 980 patienter med metastaserande kolorektalcancer, som sviktat på kemoterapi baserad på 5-FU. Effekten har utvärderats på 765 patienter som hade dokumenterad progression under behandling med 5-FU när de inkluderades i studien.

Fas III					
Irinotekan jämfört med understödjande behandling			Irinotekan jämfört med 5 FU		
Irinoteka n	Understödjande behandling	p-värden	Irinoteka n	5 FU n=29	p-värden
n = 183	n = 90		n = 127		

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 tillämbart

*: Statistiskt signifikant skillnad

I fas II-studier utförda på 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 veckovis dosering till 304 patienter, som getts 125 mg/m² som intravenös infusion under 90 minuter under fyra på varandra följande veckor följda av en tvåveckors viloperiod. 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 begynnelse-dosen 125 mg/m² jämfört med patienter som behandlats med en dos var 3:e vecka. Mediantiden till den första flytande avföringen var elva dagar.

I kombination med cetuximab efter svikt av irinotekaninnehållande cytostatikabehandling

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 "single-arm", öppna studie undersökte kombinationsterapi hos 138 patienter.

Effektdata från dessa studier sammanfattas i tabellen nedan:

Studie	N	ORR		DCR		PFS (måån)		OS (måån)	
		n (%)	95 % CI	n (%)	95 % CI	Median	95 % CI	Median	95 % CI
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

CI=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=Överlevnadstid, 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 (hazard ratio 0,91, $p=0,48$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter avslutad infusion av den rekommenderade dosen 350 mg/m² är maxkoncentrationen i plasma i genomsnitt 7,7 µg/ml för irinotekan och 56 mg/ml för SN-38, och genomsnittligt AUC är 34 µg*h/ml för irinotekan och 451 ng*h/ml för SN-38. Generellt sågs stor interindividuell variabilitet i farmakokinetiska parametrar för SN-38.

Distribution

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, 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 metaboliska huvudvägar svarar vardera för åtminstone 12 % av dosen:

- Hydrolys med karboxylesteras till den aktiva metabioliten SN-38, vilken elimineras främst via glukuronidering och vidare med biliär och renal utsöndring (mindre än 0,5% av irinotekandosen). Glukuroniden, SN-38, hydrolyseras troligen sedan i tarmen.
- Cytokrom P450 3A-beroende oxidationer som resulterar i öppnandet av den yttersta piperidinringen 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.

Elimination

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. Medelvärde för clearance i plasma var 15 l/h/m². Medelvärde för halveringstiden i plasma var 12 minuter för den första fasen av den trifasiska modellen, 2,5 h för den andra fasen och 14,2 h för den terminala fasen. SN-38 visade en bifasisk eliminationsprofil med ett medelvärde på 13,8 h 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 irinotekandos 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 irinotekan i 148 patienter med metastaserande kolorektalcancer, som behandlats med olika regimer och olika doser i fas II-studier. Farmakokinetikparametrarna beräknades med en liknande trekompartimentmodell den som observerats i fas I-studier. Samtliga studier visar att exponeringen av irinotekan och SN-38 proportionellt med administrerad dos av irinotekan. Farmakokinetiken är oberoende av tidigare behandlingscykler och av behandlingsregimen.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Intensiteten av de huvudsakliga biverkningarna som ses med irinotekan (t.ex. leukoneutropeni och diarré) är relaterade 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:

Uridindifosfat-glukuronosyltransferas1A1 (UGT1A1) är ett enzym involverat i den metabola inaktiveringen av SN-38, den aktiva metaboliten till irinotekan, till inaktiv SN-38-glukuronid (SN-38G). Till följd av den omfattande genetiska polymorfism som finns för UGT1A1 varierar UGT1A1-aktiviteten mellan individer. De mest välkaraktäriserade genetiska varianterna av UGT1A1 är UGT1A1*28 och UGT1A1*6. Dessa varianter och andra medfödda brister i UGT1A1-uttryck (såsom Gilberts syndrom och Crigler-Najjars) är förknippade med reducerad aktivitet av detta enzym.

Patienter med nedsatt UGT1A1-metaboliseringsförmåga (t.ex. homozygota för UGT1A1*28 eller 6* varianterna) har en ökad risk för allvarliga biverkningar såsom neutropeni och diarré efter behandling med irinotekan, som en konsekvens av ackumulering av SN-38. Enligt data från flera metaanalyser är risken större för patienter som får irinotekandoser $>180 \text{ mg/m}^2$ (se avsnitt 4.4).

Genotypning av UGT1A1 kan användas för att identifiera patienter som löper ökad risk att drabbas av allvarlig neutropeni och diarré. Homozygota UGT1A1*28 förekommer med en frekvens av 8–20% i populationerna i Europa, Afrika, Sydostasien och Latinamerika. I dessa populationer saknas nästan 6*-varianten. I den östasiatiska populationen är frekvensen av *28/*28 ungefär 1–4%, 3–8% för *6/*28 och 2–6% för *6/*6. I den centrala och sydasiatiska populationen är frekvensen av *28/*28 ungefär 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.

De har dock visats sakna mutagen potetial 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 mus, råttor och hund. 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

Vid doser lägre än den terapeutiska dosen för människa var irinotekan teratogent i råttor och kaniner. Hos råttor som behandlats med irinotekan visade ungarna missbildningar och en minskad fertilitet. Detta sågs inte hos morfologiskt normala ungar. Hos dräktiga råttor sågs en minskning av placentans vikt och i avkomman en minskad överlevnad av fostren och en ökning av beteendestörningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E420)
Mjölksyra (E270)
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering till 3,5)
Saltsyra (E507) (för pH-justering till 3,5)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Det finns inga kända fall av inkompatibilitet.
Detta läkemedel får ej blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 2 år.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk hållbarhet efter beredning/spädning har visats för 24 timmar vid 25°C eller 48 timmar vid 2-8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör lösningen användas omedelbart efter beredning. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstiderna och betingelserna 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

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Se avsnitt 6.3 gällande förvaringsbetingelser för beredd/utspädd lösning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Irinotecan Fresenius Kabi 40 mg/2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

En 6 ml brun rörformad injektionsflaska av Typ I-glas försedd med propp av klorobutyl- eller bromobutylgummi med aluminiumförsegling och "flip-off" lock i plast. Varje injektionsflaska kan antingen ha ett skyddshölje av plast, med plastbotten, eller inte.

Irinotecan Fresenius Kabi 100 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

En 6 ml brun rörformad injektionsflaska av Typ I-glas försedd med propp av klorobutyl- eller bromobutylgummi med aluminiumförsegling och "flip-off" lock i plast. Varje injektionsflaska kan antingen ha ett skyddshölje av plast, med plastbotten, eller inte.

Irinotecan Fresenius Kabi 300 mg/15 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

En 20 ml brun rörformad injektionsflaska av Typ I-glas försedd med propp av klorobutyl- eller bromobutylgummi med aluminiumförsegling och "flip-off" lock i plast. Varje injektionsflaska kan antingen ha ett skyddshölje av plast, med plastbotten, eller inte.

Irinotecan Fresenius Kabi 500 mg/25 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

En 30 ml brun rörformad injektionsflaska av Typ I-glas försedd med propp av klorobutyl- eller bromobutylgummi med aluminiumförsegling och "flip-off" lock i plast. Varje injektionsflaska kan antingen ha ett skyddshölje av plast, med plastbotten, eller inte.

Irinotecan Fresenius Kabi 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning finns som 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/15 ml och 500 mg/25 ml förpackningar som styckförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att tillhandahållas.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering

Liksom all cytostatika ska irinotekan hanteras med försiktighet. Spädning ska utföras under aseptiska förhållanden av utbildad personal i särskilt avsett utrymme. Försiktighetsåtgärder ska iakttas för att undvika kontakt med hud och slemhinnor.

Beredningsinstruktioner

Irinotekan hydroklorid koncentrat för infusionslösning är endast avsedd för intravenös infusion efter spädning med rekommenderade spädningsvätskor innan administrering, antingen 0,9% natriumklorid infusionsvätska eller 5% glukos för infusion.

Drag aseptiskt upp den mängd som behövs från Irinotecan Fresenius Kabi koncentrat till infusionsvätska, lösning med en graderad spruta och injicera in i en 250 ml infusionspåse eller flaska.

Blanda infusionslösningen noga genom att vagga för hand.

Den färdiga lösningen är klar, färglös till ljus gulffärgad och fri från synliga partiklar.

Om någon fällning observeras i injektionsflaskan eller efter spädning ska produkten kasseras enligt standardrutiner för cytostatika.

Säkerhetsinstruktioner för beredning av irinotekan infusionsvätska

1. Dragskåp ska användas, liksom skyddshandskar och skyddsdräkt. Om det inte finns något dragskåp tillgängligt ska munskydd och glasögon användas.
2. Öppnade förpackningar, såsom ampuller och infusionsflaskor, använda kanyler, sprutor, infusionsslangar, katetrar samt överbliven cytostatika ska betraktas som riskavfall och ska hanteras enligt lokala regler för hantering av RISKAVFALL.
3. Följ nedanstående instruktioner vid spill:
 - Skyddskläder ska användas.
 - Krossat glas samlas ihop och slängs i RISKAVFALL.
 - Förrorenade ytor spolas noggrant med rikligt med kallvatten.
 - Den avspolade ytan ska därefter torkas noggrant och det som används att torka med slängs därefter i RISKAVFALL.
4. Om irinotekan har kommit i kontakt med hud ska området för exponering duschas med rikligt med vatten och därefter tvättas med tvål och vatten. Vid kontakt med slemhinna, skölj noggrant med vatten. Vid obehag efteråt kontakta läkare.
5. Om irinotekan kommer i kontakt med ögon, skölj noggrant och rikligt med vatten. Kontakta omedelbart ögonspecialist.

Avfall

Allt material som används vid beredning, administrering eller på annat sätt kommer i kontakt med irinotekan ska hanteras enligt lokala riktlinjer för handhavande av cytostatika.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 27980

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-09-04 / 2015-05-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-11