

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

180 ml

Varje 180 ml infusionspåse innehåller 270 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 234 mg irinotekan).

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 1,5 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 1,3 mg/ml irinotekan).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 180 ml infusionspåse innehåller 10,346 mg natrium. 1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,06 mg natrium. En infusionspåse innehåller 8 325 mg glukos och 607,5 mg sorbitol (E420).

200 ml

Varje 200 ml infusionspåse innehåller 300 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 260 mg irinotekan).

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 1,5 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 1,3 mg/ml irinotekan).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 200 ml infusionspåse innehåller 11,496 mg natrium. 1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,06 mg natrium. En infusionspåse innehåller 9 250 mg glukos och 675 mg sorbitol (E420).

220 ml

Varje 220 ml infusionspåse innehåller 330 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 286 mg irinotekan).

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 1,5 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 1,3 mg/ml irinotekan).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 220 ml infusionspåse innehåller 12,640 mg natrium. 1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,06 mg natrium. En infusionspåse innehåller 10 175 mg glukos och 742,5 mg sorbitol (E420).

240 ml

Varje 240 ml infusionspåse innehåller 360 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 312 mg irinotekan).

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 1,5 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (motsvarande 1,3 mg/ml irinotekan).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 240 ml infusionspåse innehåller 13,795 mg natrium. 1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,06 mg natrium. En infusionspåse innehåller 11 100 mg glukos och 810 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

En blekgul till gul, klar lösning, fri från synliga partiklar med ett pH-värde på 3,0 till 3,8 och en osmolalitet på mellan 250 och 350 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Irinotecan SUN är avsett för behandling av patienter med avancerad kolorektalcancer

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

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

Irinotecan SUN i kombination med 5-fluorouracil, folinsyra och bevacizumab är avsett som förstalinjebehandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer.

Irinotecan SUN i kombination med kapecitabin med eller utan bevacizumab är avsett för förstalinjebehandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Endast avsett för vuxna.

Irinotekan bör endast ordinerar av läkare med specialistkompetens inom onkologi.

Infusionspåsar med Irinotecan SUN 1,5 mg/ml infusionslösning tillåter administrering av 180 ml/200 ml/220 ml/240 ml lösning (motsvarande 270 mg/300 mg/330 mg/360 mg).

Om den önskade dosen inte kan uppnås med de tillgängliga förpackningarna rekommenderas användning av en alternativ irinotekanprodukt, inklusive irinotekan som koncentrat till infusionsvätska.

Dosering

Irinotekandoserna som nämns i denna produktresumé avser milligram irinotekanhydrokloridtrihydrat.

Som monoterapi (till tidigare behandlade patienter)

Den rekommenderade dosen irinotekan är 350 mg/m² administrerat som en intravenös infusion under 30- till 90-minuter var tredje vecka (se avsnitt 4.4 och avsnitt 6.6).

Som kombinationsbehandling (till tidigare behandlade patienter)

Säkerhet och effektivitet hos irinotekan i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra (FA) har bedömts enligt följande schema (se avsnitt 5.1).

Irinotekan och 5FU/FA varannan vecka

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

För dosering och administreringssätt av kombinationsbehandling med cetuximab, se produktinformationen för cetuximab. Normalt används samma dos av irinotekan som under de senaste cyklerna av den tidigare irinotekanbehandlingen. Irinotekan får inte ges tidigare än 1 timme efter avslutad infusion av cetuximab.

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

För dosering och administreringssätt av kapecitabinkombinationen, se avsnitt 5.1 och lämpliga avsnitt i produktresumén för kapecitabin.

Justering av doseringen

Irinotekan bör ges när tillfredsställande återhämtning av samtliga biverkningar till grad 0 eller 1 på NCI-CTC-skalan (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) och när behandlingsrelaterad diarré är helt försvunnen.

Inför start av nästa behandlingskur ska dosen av irinotekan, och 5FU i förekommande fall, minskas i enlighet med den svåraste graden av biverkan efter den föregående infusionen. Behandlingen bör fördröjas med en till två veckor för att tillåta återhämtning från behandlingsrelaterade biverkningar.

För följande biverkningar bör en dosreduktion på 15 till 20 % tillämpas för irinotekan och/eller 5FU i förekommande fall

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

Rekommendationer för dosjustering av cetuximab vid kombinationsbehandling med irinotekan måste följas i enlighet med produktinformationen för cetuximab.

Vid kombination med kapecitabin hos patienter som är 65 år eller äldre rekommenderas en minskning av startdosen av kapecitabin till 800 mg/m² två gånger dagligen enligt produktresumén för kapecitabin. Se även rekommendationer för dosjustering vid kombinationsbehandling som ges i produktresumén för kapecitabin.

Behandlingstid

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

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Vid monoterapi

Bilirubinnivåer i blodet (upp till 3 gånger det övre normalvärdet (UNL)) hos patienter med funktionsnivå enligt WHO performance status ≤ 2 , bör avgöra startdosen av irinotekan. Hos dessa patienter med hyperbilirubinemi och protrombintid som överstiger 50 % är clearance av irinotekan reducerat (se avsnitt 5.2), vilket medför att risken för hematologisk toxicitet är förhöjd. Därför bör fullständig blodbild bestämmas varje vecka hos dessa patienter.

- Hos patienter med bilirubin upp till 1,5 gånger det övre normalvärdet är den rekommenderade dosen irinotekan 350 mg/m²
- Hos patienter med ett bilirubinvärde mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet, är den rekommenderade dosen av irinotekan 200 mg/m²
- Patienter med bilirubin över 3 gånger det övre normalvärdet ska inte behandlas med irinotekan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Irinotekan rekommenderas inte för användning till patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom studier i denna population inte har utförts (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre patienter

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts på äldre patienter. Dosen bör dock väljas med omsorg i denna patientgrupp på grund av dess högre frekvens av nedsatta biologiska funktioner. Denna patientgrupp kräver mer noggrann övervakning (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Irinotekan SUN infusionsvätska, lösning är endast avsedd för intravenös användning. Det bör infunderas i en perifer eller central ven. Lösningen kan administreras direkt till patienten, utan ytterligare beredning. Endast för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

- Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller tarmobstruktion (se avsnitt 4.4)
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Bilirubin > 3 gånger det övre normalvärdet (se avsnitt 4.4)
- Allvarligt benmärgssvikt
- Funktionsnivå enligt WHO performance status > 2
- Samtidig användning med johannesört (se avsnitt 4.5)
- Levande försvagade vacciner (se avsnitt 4.5).

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

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av irinotekan bör endast ske vid enheter som är specialiserade på administrering av cytostatika och läkemedlet ska endast ges under överinseende av läkare med specialistkompetens inom onkologi.

Med tanke på arten och frekvensen av biverkningar ska irinotekan endast att förskrivas i följande fall efter att den förväntade nyttan vägts mot de möjliga riskerna med behandlingen

- hos patienter som har en riskfaktor, särskilt de med funktionsnivå enligt WHO performance status = 2
- i de sällsynta fall där det bedöms att patienten sannolikt inte kommer att följa anvisningarna för hantering av biverkningar (behov av omedelbar och långvarig diarrébehandling i kombination med högt vätskeintag vid uppkomst av fördröjd diarré). Strikt övervakning på sjukhus rekommenderas för dessa patienter.

När irinotekan används som monoterapi ordineras det vanligen med dosering var tredje vecka. Emellertid kan veckovis dosering (se avsnitt 5) övervägas för patienter som behöver en noggrannare uppföljning eller som har särskilt hög risk för svår neutropeni.

Fördröjd diarré

Patienterna ska uppmärksammas på risken för fördröjd diarré som kan inträffa mer än 24 timmar efter administrering av irinotekan och när som helst före nästa cykel. Vid monoterapi var mediantiden till den första flytande avföringen 5 dagar efter infundering av irinotekan. Patienten ska snarast informera sin läkare om att de har fått diarré och omedelbart inleda lämplig behandling.

Patienter med en ökad risk för diarré är de som tidigare fått buk-/bäckenstrålbehandling, som initialt har hyperleukocytos, de med funktionsnivå enligt WHO performance status ≥ 2 samt kvinnor. Utan adekvat behandling kan diarré vara livshotande, särskilt om patienten samtidigt har 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 mot diarré ordineras av den avdelning där irinotekan har administrerats. Efter utskrivning från sjukhuset bör patienterna införskaffa de ordinerade läkemedlen så att de kan behandla diarré så snart den inträffar. Dessutom måste patienten informera sin läkare eller avdelningen som administrerar irinotekan när/om diarré uppkommit.

Den rekommenderade behandlingen mot diarré består av höga doser loperamid (4 mg som första dos och därefter 2 mg varannan timme). Denna behandling bör fortsätta under 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.

I tillägg till anti-diarrébehandling bör ett profylaktiskt bredspektrumantibiotikum ges om diarrén åtföljs av svår neutropeni (neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9$ celler/l).

Utöver antibiotikabehandling rekommenderas sjukhusvård för hantering av diarré i följande fall:

- diarré i samband med feber
- svår diarré (som kräver intravenös hydrering)
- diarré som kvarstår mer än 48 timmar efter initiering av högdosbehandling med loperamid.

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

Hos patienter som har fått allvarlig diarré rekommenderas en minskning av dosen vid påföljande cykler (se avsnitt 4.2).

Patienter med minskad UGT1A1-aktivitet

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

Även om en exakt dosminskning av startdos inte har fastställts, ska minskad startdos av irinotekan övervägas hos patienter som är långsamma metaboliserare med avseende på UGT1A1, i synnerhet patienter som erhåller doser >180 mg/m² eller sköra patienter. Hänsyn ska tas till gällande kliniska riktlinjer för dosrekommendationer i denna patientpopulation. Efterföljande doser kan ökas baserat på hur den individuella patienten tolererar behandlingen.

Genotypning av UGT1A1 kan användas för att identifiera patienter som löper ökad risk för svår neutropeni och diarré. Den kliniska nyttan av genotypning innan behandling är emellertid osäker, eftersom inte all toxicitet som setts med irinotekan kan tillskrivas UGT1A1-polymorfism (se avsnitt 5.2).

Hematologi

I kliniska studier har frekvensen av neutropeni av NCI CTC grad 3 och 4 varit betydligt högre hos patienter som fick tidigare bäcken-/bukstrålbehandling än hos dem som inte hade fått sådan strålbehandling. Patienter med totala bilirubinnivåer i serum vid behandlingsstart på 1,0 mg/dl eller

mer har också haft en signifikant större risk att drabbas av neutropeni grad 3 eller 4 under den första cykeln än de med bilirubinnivåer som var mindre än 1,0 mg/dl.

Kontroller varje vecka av fullständig blodstatus rekommenderas under behandling med irinotekan. Patienterna bör vara medvetna om risken för neutropeni och betydelsen av feber. Febril neutropeni (temperatur > 38° C och neutrofila granulocyter $\leq 1,0 \times 10^9/l$) bör behandlas akut på sjukhus med intravenösa bredspektrumantibiotika.

Hos patienter som haft svåra hematologiska biverkningar rekommenderas en dosreduktion vid påföljande cykler (se avsnitt 4.2).

Det finns en ökad risk för infektioner och hematologisk toxicitet hos patienter med svår diarré. Hos patienter med svår diarré bör kontroll av fullständig blodstatus utföras.

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionstester bör utföras inför behandlingsstart och före varje cykel.

Veckovis övervakning med komplett analys av blodstatus bör utföras hos patienter med ett bilirubinvärde på mellan 1,5 till 3 gånger det övre normalvärdet, på grund av minskad clearance av irinotekan (se avsnitt 5.2) och därmed ökad risk för hematologisk toxicitet i denna patientgrupp. För 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 irinotekan. Illamående och kräkningar har ofta rapporterats. Patienter med kräkningar i samband med fördröjd diarré ska läggas in på sjukhus så snart som möjligt för behandling.

Akut kolinergt syndrom

Om akut kolinergt syndrom uppträder (definierat som tidig diarré och varierande symtombild med symtom såsom svettning, magkramp, mios och salivavsöndring), bör atropin (0,25 mg subkutant) ges om det inte finns några kliniska kontraindikationer (se avsnitt 4.8).

Dessa symtom kan observeras under eller strax efter infusion av irinotekan, tros vara relaterade till antikolinesterasaktiviteten hos irinotekans modersubstans, och förväntas inträffa oftare med högre irinotekandoser.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med astma. För patienter som drabbats av akut och allvarligt kolinergt syndrom rekommenderas profylaktiskt atropinsulfat med efterföljande doser med irinotekan.

Andningssvårigheter

En mindre vanlig biverkan av irinotekanbehandling är interstitiell lungsjukdom, som uppträder som lunginfiltration. Interstitiell lungsjukdom kan vara dödlig. Riskfaktorer som eventuellt är förknippade med utvecklingen av interstitiell lungsjukdom inkluderar användning av pneumotoxiska läkemedel, strålbehandling och kolonistimulerande faktorer. Patienter med riskfaktorer ska noga övervakas med avseende på andningssymptom före och under behandling med irinotekan.

Extravasering

Även om irinotekan inte är ett känt blåsbildande medel bör försiktighet iakttas för att undvika extravasering och infusionsstället bör övervakas för tecken på inflammation. Om extravasering inträffar rekommenderas spolning av infusionsstället och applicering av is.

Äldre patienter

På grund av den högre frekvensen av nedsatta biologiska funktioner, särskilt leverfunktionen, hos äldre patienter, bör försiktig iakttas vid val av dos av irinotekan till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller tarmobstruktion

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

Njurfunktion

Ökningar i serumkreatinin eller blodurea har observerats. Det har förekommit fall av akut njursvikt. Dessa händelser har i allmänhet tillskrivits komplikationer med infektion eller uttorkning i samband med illamående, kräkningar, eller diarré. Sällsynta fall av nedsatt njurfunktion på grund av tumörlýssyndrom har också rapporterats.

Strålbehandling

Patienter som tidigare fått bäcken-/bukstrålbehandling löper ökad risk för myelosuppression efter administrering av irinotekan. Läkare bör vara försiktiga vid behandling av patienter med omfattande tidigare strålbehandling (t ex. > 25 % av benmärgen har bestrålats inom 6 veckor före start av behandlingen med irinotekan). Dosjustering kan gälla för denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Hjärtbesvär

Myokardischemiska händelser har observerats efter irinotekanbehandling huvudsakligen hos patienter med underliggande hjärtsjukdom, andra kända riskfaktorer för hjärtsjukdomar, eller tidigare cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8).

Därför bör patienter med kända riskfaktorer övervakas noga, och åtgärder bör vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t ex. rökning, hypertoni och hyperlipidemi).

Blodkärl

Irinotekan har i sällsynta fall associerats med tromboemboliska händelser (lungembolism, ventrombos och arteriell tromboembolism) hos patienter med flera riskfaktorer utöver den underliggande tumören.

Övrigt

Samtidig administrering av irinotekan 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).

I sällsynta fall har njursvikt, blodtrycksfall eller cirkulationssvikt observerats hos patienter som upplevde episoder av uttorkning i samband med 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 i 6 månader efter den sista dosen av irinotekan.

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

Amning

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

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller sorbitol (se avsnitt 2). Sorbitol är en källa till fruktos. Patienter med ärftlig fruktosintolerans (HFI) får inte ges detta läkemedel såvida det inte är absolut nödvändigt.

Läkemedel (innehållande fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och bör kontraindiceras hos personer med HFI om det inte finns ett överväldigande kliniskt behov och inga andra alternativ finns tillgängliga.

En detaljerad anamnes med avseende på HFI-symtom måste sammanställas för varje patient innan detta läkemedel ges.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, det vill säga det är i stort sett "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

- Johannesört:
minskning av plasmanivåer av irinotekans aktiva metabolit SN-38. I en liten farmakokinetisk studie (n = 5), i vilken irinotekan 350 mg/m² administrerades samtidigt som johannesört (*Hypericum perforatum*) 900 mg, observerades en 42 % minskning av plasmakoncentrationen av den aktiva metaboliten av irinotekan, SN-38. Som ett resultat av detta bör johannesört inte ges tillsammans med irinotekan.
- Levande försvagade vacciner (till exempel vaccin mot gula febern):
risk för generaliserad reaktion på vacciner, eventuellt med dödlig utgång. Samtidig användning är kontraindicerad under behandling med irinotekan och i 6 månader efter avslutad cellgiftsbehandling. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges, men svaret på sådana vacciner kan bli försvagat.

Samtidig användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)

Samtidig administrering 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 CYP3A4- och/eller UGT1A1-inducerande läkemedel: (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. Effekterna av sådana antikonvulsiva läkemedel återspeglades av en minskning av AUC för SN-38 och SN-38G med 50 % eller mer. Förutom induktion av CYP3A4-enzymen 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 på grund av minskad absorption av fenytoin orsakat av cytotoxiska läkemedel.
- Starka CYP3A4-hämmare: (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, proteashämmare, klaritromycin, erytromycin, telitromycin):
en studie har visat att samtidig administrering 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. atazanavir, ketokonazol, regorafenib):
risk för att öka den systemiska exponeringen för SN-38, den aktiva metaboliten av irinotekan. Läkare bör ta hänsyn till detta om kombinationen är oundviklig.
- Andra CYP3A4-hämmare: (t.ex. crizotinib, idelalisib):
risk för ökad irinotekantoxicitet på grund av minskad irinotekanmetabolism orsakad av crizotinib eller idelalisib.

Försiktighetsåtgärder vid användning

- Vitamin K-antagonister:
ökad risk för blödning och trombotiska händelser vid tumörsjukdomar. Om vitamin K-antagonister är indicerade krävs en tätare övervakning av INR (International Normalised Ratio).

Samtidig användning att beakta

- Immunsuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, takrolimus):

- kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation.
- Neuromuskulärt blockerande medel:
interaktion mellan irinotekan och neuromuskulärt blockerande medel kan inte uteslutas, eftersom irinotekan har antikolinesterasaktivitet. Läkemedel med antikolinesterasaktivitet kan förlänga de neuromuskulärt blockerande effekterna av suxametonium och motverka den neuromuskulära blockaden av icke-depolariserande läkemedel.

Andra kombinationer

- 5-fluorouracil/folinsyra:
samtidig administrering av 5-fluorouracil/folinsyra i kombinationsbehandling förändrar inte farmakokinetiken hos irinotekan.
- Bevacizumab:
resultat från en läkemedelsinteraktionsstudie påvisade ingen signifikant effekt av bevacizumab på farmakokinetiken av irinotekan och dess aktiva metabolit SN-38. Detta utesluter dock inte ökad toxicitet på grund av deras 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

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

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

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

Graviditet

Det finns inga data från användningen av irinotekan hos gravida kvinnor. Irinotekan har visats vara embryotoxiskt och teratogent hos djur. Baserat på resultat från djurstudier och verkningsmekanismen för irinotekan ska irinotekan inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Hos digivande råttor detekterades ¹⁴C-irinotekan i mjölk. Det är okänt om irinotekan utsöndras i human bröstmjölk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas ska amningen avbrytas under den tid då behandling med irinotekan pågår (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Fertilitet

Det finns inga humandata om effekten av irinotekan på fertiliteten. Negativa effekter av irinotekan på fertiliteten hos avkomman dokumenterats hos djur (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 effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör varnas för att yrsel eller synrubbingar kan inträffa inom 24 timmar efter administrering av irinotekan och rådas att inte köra bil eller använda maskiner om dessa symtom uppträder.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier

Biverkningsdata har i stor utsträckning samlats in från studier av metastaserad kolorektal cancer; frekvenserna presenteras nedan. Biverkningarna för andra indikationer förväntas vara desamma som för kolorektal cancer.

De vanligaste ($\geq 1/10$), dosbegränsande biverkningarna av irinotekan är fördröjd diarré (som inträffar 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 oavsett användning i monoterapi eller i kombinationsbehandling.

Övergående allvarligt akut kolinergt syndrom var mycket vanligt.

De huvudsakliga symptomen definierades som tidig diarré och olika andra symptom såsom buksmärta, svettningar, mios och ökad salivering som inträffar under eller inom de första 24 timmarna efter infusion av irinotekan. Dessa symptom försvinner efter atropinbehandling (se avsnitt 4.4).

Monoterapi

Följande biverkningar som bedöms ha ett möjligt eller troligt samband med administreringen av irinotekan har rapporterats från 765 patienter vid den rekommenderade dosen av 350 mg/m² i monoterapi. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. 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 som rapporterats med irinotekan i monoterapi (350 mg/m² var tredje vecka)		
MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvenskategori	Föredragen term
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	Kräkning
	Mycket vanliga	Illamående
	Mycket vanliga	Buksmärta
	Vanliga	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Slemhinneinflammation
	Mycket vanliga	Feber
	Mycket vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Förhöjd nivå av kreatinin i blodet
	Vanliga	Ökning av transaminaser (ALAT och ASAT)
	Vanliga	Förhöjd nivå av bilirubin i blodet

	Vanliga	Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blodet
--	---------	---

Beskrivning av utvalda biverkningar (monoterapi)

- svår diarré observerades hos 20 % av patienterna som följt anvisningarna för hantering av diarré. Av de cykler som kunde utvärderas, hade 14 % svår diarré. Mediantiden till den första flytande avföringen var 5 dagar efter infusion av irinotekan
- illamående och kräkningar var svåra hos ca 10 % av patienterna som behandlades med antiemetika
- förstoppning har observerats hos mindre än 10 % av patienterna
- neutropeni observerades hos 78,7 % av patienterna och var svår (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9$ celler/l) hos 22,6 % av patienterna. Av cyklerna som kunde utvärderas hade 18 % ett neutrofilantal under $1,0 \times 10^9$ celler/l inklusive 7,6% med en neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9$ celler/l. 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 ledde till 2 dödsfall
- anemi har rapporterats hos cirka 58,7 % av patienterna (8 % med hemoglobin < 80 g/l och 0,9 % med hemoglobin < 65 g/l)
- trombocytopeni ($< 0,1 \times 10^{12}$ celler/l) observerades hos 7,4 % av patienterna och 1,8 % av cyklerna med 0,9 % med trombocytantal $\leq 0,05 \times 10^{12}$ celler/l och 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 som behandlades med monoterapi
- asteni var svår hos mindre än 10 % av patienterna som behandlats med monoterapi. Orsakssambandet till irinotekan har inte klarlagts
- feber utan infektion och utan samtidig svår neutropeni, inträffade hos 12 % av patienterna som fick monoterapi
- Laboratorietester: Övergående och mild till måttlig ökning av serumnivåerna av antingen transaminaser alkaliskt fosfatas eller bilirubin har observerats hos 9,2 %, 8,1 % respektive 1,8 % av patienterna, i frånvaro av progredierande levermetastaser. Övergående och mild till måttlig ökning av serumnivåerna av kreatinin har observerats hos 7,3 % av patienterna.

Kombinationsbehandling

Biverkningar som beskrivs i detta avsnitt gäller för irinotekan.

Det finns inga belägg för att säkerhetsprofilen för irinotekan påverkas av cetuximab eller vice versa. Vid kombinationsbehandling med cetuximab tillkom rapporter om biverkningar som är förväntade vid behandling med cetuximab (såsom akneiformutslag 88 %). För information om biverkningar av irinotekan i kombination med cetuximab, se respektive produktresumé.

Biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlats med kapecitabin i kombination med irinotekan utöver dem som observerats för kapecitabin monoterapi eller som observerats med en högre frekvens jämfört med kapecitabin monoterapi inkluderar: *Mycket vanliga, samtliga biverkningsgrader*: trombos/emboli; *Vanliga, samtliga biverkningsgrader*: överkänslighetsreaktion, myokardischemi/-infarkt; *Vanliga biverkningar, grad 3 och 4*: febril neutropeni. För fullständig information om biverkningar för kapecitabin hänvisas till kapecitabins produktresumé.

Biverkningar av grad 3 och grad 4 som rapporterats hos patienter som behandlats med kapecitabin i kombination med irinotekan och bevacizumab utöver dem som observerats för kapecitabin monoterapi eller som observerats med en högre frekvens jämfört med kapecitabin monoterapi inkluderar: *Vanliga biverkningar av grad 3 och 4*: neutropeni, trombos/emboli, högt blodtryck och myokardischemi/-infarkt. För fullständig information om biverkningar för kapecitabin och bevacizumab, se respektive produktresumé.

Klass 3 hypertoni var den huvudsakliga signifikanta risken med tillägg av bevacizumab till bolus irinotekan/5-FU/FA. Dessutom fanns det en liten ökning av kemoterapibiverkningar av grad 3/4 för diarré och leukopeni med denna regim, jämfört med patienter som fick bolus med endast irinotekan/5-FU/FA. För ytterligare information om biverkningar i kombination med bevacizumab, se bevacizumabs produktresumé.

Irinotekan har studerats i kombination med 5-FU och FA för metastaserad kolorektalcancer.

Säkerhetsdata för biverkningar från kliniska studier visar mycket vanligt förekommande NCI grad 3 eller 4 biverkningar i blodet och lymfsystemet, gastrointestinala störningar, och hud och subkutan vävnad (MedDRA organsystem klassificering) som möjligen eller troligen är relaterade till irinotekan.

Följande biverkningar som bedöms ha möjligt eller troligt samband med administrering av irinotekan har rapporterats från 145 patienter som behandlats med irinotekan i kombinationsbehandling med 5FU/FA varannan vecka med den rekommenderade dosen på 180 mg/m².

Biverkningar som rapporterats med irinotekan i kombinationsbehandling (180 mg/m² varannan vecka)		
MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvenskategori	Föredragen term
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	Kräkning
	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	Feber
Undersökningar	Mycket vanliga	Ökning av transaminaser (ALAT och ASAT)
	Mycket vanliga	Förhöjd nivå av bilirubin i blodet
	Mycket vanliga	Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blodet

Beskrivning av utvalda biverkningar (kombinationsbehandling)

- svår diarré observerades hos 13,1 % av patienterna som följt anvisningarna för hantering av diarré. Av cyklerna som kunde utvärderas hade 3,9 % svår diarré.
- en lägre incidens av svårt illamående och kräkningar observerades (2,1 % respektive 2,8 % av patienterna)
- förstoppning i samband med irinotekan och/eller loperamid har observerats hos 3,4 % av patienterna

- neutropeni observerades hos 82,5 % av patienterna och var svår (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9$ celler/l) hos 9,8 % av patienterna. Av cyklerna som kan utvärderas, hade 67,3 % ett neutrofilantal under $1,0 \times 10^9$ celler/l inklusive 2,7% med en neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9$ celler/l. 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 inträffade hos cirka 2 % av patienterna (0,5 % av cyklerna) och förknippades med svår neutropeni hos cirka 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 ($< 0,1 \times 10^{12}$ celler/l) observerades hos 32,6% av patienterna och 21,8% av cyklerna. Ingen svår trombocytopeni ($< 0,05 \times 10^{12}$ celler/l) har observerats
- akut kolinergt syndrom
Övergående allvarligt akut kolinergt syndrom observerades hos 1,4 % av patienterna som fått kombinationsbehandling
- asteni var svår hos 6,2 % av patienterna som fick kombinationsbehandling. Orsakssambandet till irinotekan har inte klarlagts
- feber utan infektion och utan samtidig svår neutropeni inträffade hos 6,2 % av patienterna som behandlades med kombinationsbehandling
- Laboratorietester
 - Övergående förhöjningar av serumnivåer (grad 1 och 2) av antingen ASAT, ALAT, alkaliska fosfater eller bilirubin observerades hos 15 %, 11 %, 11 % respektive 10 % av patienterna, i frånvaro av progredierande levermetastaser. Övergående förhöjningar av grad 3 observerades hos 0%, 0 %, 0 % respektive 1 % av patienterna. Ingen grad 4 observerades
 - ökning av amylas och/eller lipas har rapporterats i mycket sällsynta fall
 - sällsynta fall av hypokalemi och hyponatremi oftast i samband med diarré och kräkningar har rapporterats.

Andra biverkningar som rapporterats i kliniska studier med dosering en gång i veckan för irinotekan
Följande ytterligare läkemedelsrelaterade biverkningar har rapporterats i kliniska studier med irinotekan: smärta, sepsis, anorektal sjukdom, Candida-infektion i magtarmkanalen, hypomagnesemi, utslag, hudsymtom, gångstörning, förvirring, huvudvärk, synkope, rodnad (blodvallning), bradykardi, urinvägsinfektion, smärta i bröstet, ökade nivåer av gammaglutamyltransferas, extravasering och tumörlyssyndrom, hjärt- och kärlsjukdomar (angina pectoris, hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, myokardiskemi, perifer kärlsjukdom, kärlsjukdom) och tromboemboliska händelser (arteriell trombos, cerebral infarkt, cerebrovaskulär händelse, djup ventrombos, perifer emboli, lungemboli, tromboflebit, trombos och plötslig död) (se avsnitt 4.4).

Övervakning efter att läkemedlet marknadsförts

Frekvenser för övervakningen efter godkännande för försäljning är inte kända (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-klassificering av 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 trombocytantikroppar
Immunsystemet	- Överkänslighet - Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	- Uttorkning (på grund av diarré och kräkningar) - Hypovolemi

Centrala och perifera nervsystemet	- Talrubbingar som i allmänhet är av övergående natur, kan i vissa fall tillskrivas det kolinerga syndromet som observerades under eller strax efter infusion av irinotekan - Parestesi - Ofrivilliga muskelsammandragningar
Hjärtbesvär	- Hypertoni (under eller efter infusion) - Cirkulationssvikt[‡]
Blodkärl	- Hypotoni[‡]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	- En mindre vanlig biverkan av irinotekanbehandling är interstitiell lungsjukdom som uppträder som lunginfiltration. Tidiga effekter som dyspné har rapporterats (se avsnitt 4.4). - Dyspné (se avsnitt 4.4.) - Hicka
Magtarmkanalen	- Intestinal obstruktion - Ileus: fall av tarmvred utan föregående kolit har också rapporterats - Megakolon - Gastrointestinal blödning - Kolit; i vissa fall har kolit förvärrats av sår, blödning, ileus eller infektion. - Tyflit - Ischemisk kolit - Ulcerös kolit - Symtomatiska eller asymtomatiska förhöjda nivåer av pankreasenzym - Intestinal perforering
Lever och gallvägar	- Fettlever - Leversteatos
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 på grund av svår gastrointestinal toxicitet. - Njurinsufficiens[‡]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	- Reaktioner på infusionsstället
Undersökningar	- Ökning av amylas - Ökad lipas - Hypokalemi - Hyponatremi oftast i samband med diarré och kräkningar - Ökning av transaminaser (dvs. ASAT och ALAT) utan progressiva 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.	

‡ Sällsynta fall av njurinsufficiens, hypotoni eller cirkulationssvikt har observerats hos patienter i samband med uttorkning 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 via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Det har förekommit rapporter om överdosering med doser upp till ungefär två gånger den terapeutiska dosen, vilket kan vara dödligt. De mest signifikanta biverkningar som rapporterades var svår neutropeni och svår diarré.

Behandling

Det finns ingen känd antidot mot irinotekan. Maximalt understödjande 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: Cytostatisk topoisomeras I-hämmare, ATC-kod: L01CE02

Verkningsmekanism

Experimentella data

Irinotekan är ett semisyntetiskt derivat av kamptotecin. Det är ett antineoplastiskt medel som verkar som en specifik hämmare av DNA topoisomeras I. Det metaboliseras av karboxylesteras i de flesta vävnaderna till SN-38, som visade sig vara mer aktiva än irinotekan i renat topoisomeras I och mer cytotoxiskt än irinotekan mot flera murina och humana tumörcellinjer. Hämmningen av DNA topoisomeras I av irinotekan eller SN-38 inducerar enkelsträngs DNA, som blockerar DNA-replikationen och är anledningen till cytotoxiciteten. Denna cytotoxiska aktivitet är tidsberoende och specifik för S-fasen.

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

Dessutom har irinotekan en bred tumörhämmande effekt *in vivo* i murina tumörmodeller (P03-adenokarcinom i pankreas, MA16/C bröstadenokarcinom, C38 och C51 kolon adenokarcinom) och mot humana xenotransplantat (Co-4 kolonadenokarcinom, Mx-1 bröstadenokarcinom, ST -15 och SC-16 gastriskt adenokarcinom). Irinotekan är också aktivt mot tumörer som utsöndrar P-glykoprotein MDR (vinkristin- och doxorubicin P388-leukemier).

Förutom antitumöraktiviteten hos irinotekan, är den mest relevanta farmakologiska effekten av irinotekan, hämmningen av acetylkolinesteras.

Kliniska data

I kombinationsbehandling av första linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer.

I kombinationsbehandling med folinsyra och 5-Fluorouracil

En fas III-studie utfördes på 385 tidigare obehandlade patienter med metastaserande kolorektalcancer som behandlades antingen med ett doseringsschema för varannan vecka (se avsnitt 4.2) eller med ett

veckoschema. I varje schema varannan vecka, dag 1, administrering av irinotekan vid 180 mg/m² en gång varannan vecka följt av infusion med folinsyra (200 mg/m² under en 2-timmars intravenös infusion) och 5-fluorouracil (400 mg/m² som en intravenös bolus, följt av 600 mg/m² under en 22-timmars intravenös infusion). På dag 2, folinsyra och 5-FU i samma doser och scheman. I veckoschemat är administrering av irinotekan vid 80 mg/m² följt av infusion med folinsyra (500 mg/m² under en 2-timmars intravenös infusion) och därefter med 5-fluorouracil (2300 mg/m² under en 24-timmars intravenös infusion) under 6 veckor.

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

	Kombinerad regim (n=198)		Veckoschema (n=50)		Schema varannan vecka (n=148)	
	irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	irinotekan +5FU/FA	5FU/FA
Responsgrad (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5*	21,6*
p-värde	p<0,001		p= 0,045		p= 0,005	
Median tid till progression (månader)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-värde	p<0,001		NS		p=0,001	
Median varaktighet av reaktionen (månader)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-värde	NS		p=0,043		NS	
Median varaktighet av respons och stabilisering (månader)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-värde	p<0,001		NS		p=0,003	
Median tid för behandlingsfel (månader)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-värde	p=0,0014		NS		p<0,001	
Median överlevnad (månader)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-värde	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracil

FA: folsyra

NS: Inte signifikant

*) Enligt protokollet för patientgruppsanalysen

I gruppen med veckoschema, var incidensen av svår diarré 44,4 % hos patienter som behandlats med irinotekan i kombination med 5FU/FA och 25,6 % hos patienter som behandlats med 5FU/FA. Incidensen av svår neutropeni (neutrofila granulocyter < 0,5 x 10⁹ celler/l) var 5,8 % hos patienter som behandlats med irinotekan i kombination med 5FU/FA och 2,4 % hos patienter som behandlats med endast 5FU/FA.

Dessutom var mediantiden för försämrad funktionsnivå enligt WHO performance status signifikant längre i irinotekan kombinationsgruppen än i 5FU/FA ensamgruppen (p = 0,046).

Livskvaliteten utvärderades i denna fas III-studie med hjälp av EORTC QLQ-C30 frågeformulär. Tiden för den definitiva försämringen kom konsekvent senare i irinotekan-grupperna. Utvecklingen av det globala hälsotillståndet/livskvaliteten var något bättre i irinotekan kombinationsgruppen men inte signifikant, vilket visar att effekten av irinotekan i kombination kan nås utan att påverka livskvaliteten.

I kombinationsterapi med bevacizumab

En fas III randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad klinisk studie utvärderade bevacizumab i kombination med irinotekan/5FU/FA som första linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer (studie AVF2107g). Tillägg av bevacizumab till kombinationen irinotekan/5FU/FA resulterade i en statistiskt signifikant ökning av den totala överlevnaden. Den kliniska fördelen, mätt som överlevnad, sågs i alla fördefinierade undergrupper av patienter, inklusive de som definierades av ålder, kön, funktionsnivå enligt WHO performance status, lokalisering av primärtumör, antal involverade organ och den metastaserade sjukdomens varaktighet. Se även produktresumén för bevacizumab. Effektdata för studie AVF2107g sammanfattas i tabellen nedan.

<u>AVF2107g</u>		
	<u>Arm 1</u>	<u>Arm 2</u>
	<u>irinotekan/5FU/FA + Placebo</u>	<u>irinotekan/5FU/FA + bevacizumab^a</u>
Antal patienter	411	402
Total överlevnad		
Mediantid (månader)	15,6	20,3
95 % Konfidensintervall	14,29 - 16,99	18,46 – 24,18
Risikkvot ^b		0,660
p-värde		0,00004
Progressionsfri överlevnad		
Mediantid (månader)	6,2	10,6
Risikkvot		0,54
p-värde		< 0,0001
Allmän svarsfrekvens		
Grad (%)	34,8	44,8
95 % KI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-värde		0,0036
Reaktionstid		
Mediantid (månader)	7,1	10,4
25–75 percentil (månader)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg varannan vecka.

^bGällande styrarmen.

I kombinationsbehandling med cetuximab

EMR 62 202-013: I denna randomiserade studie på patienter med metastaserande kolorektalcancer som inte tidigare behandlats för metastaserande sjukdom jämfördes kombinationen av cetuximab och irinotekan plus 5-fluorouracil/folinsyra (5-FU/FA) (599 patienter) med enbart samma kemoterapi (599 patienter). Andelen patienter med vildtypstumörer av KRAS-typ från patientpatientgrupp som kan utvärderas för KRAS-status var 64 %.

Effektdata från denna studie är sammanfattade i tabellen nedan:

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

KI = konfidensintervall, FOLFIRI = irinotekan plus 5-FU/FA, ORR = objektiv svarsfrekvens (patienter med komplett respons eller partiell respons), PFS = progressionsfri överlevnadstid

I kombinationsbehandling med kapecitabin

Data från en randomiserad, kontrollerad fas III-studie (CAIRO) stödjer användningen av kapecitabin vid en startdos av 1 000 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan för första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 820 patienter randomiserades till att få antingen sekventiell behandling (n=410) eller kombinationsbehandling (n=410). Den sekventiella behandlingen bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1 250 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar), andra linjens irinotekan (350 mg/m² på dag 1), och tredje linjens kombination med kapecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen under 14 dagar) med oxaliplatin (130 mg/m² dag 1). Kombinationsbehandlingen bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) i kombination med irinotekan (250 mg/m² dag 1) (XELIRI) och andra linjens kapecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m² dag 1). Alla behandlingscykler administrerades i intervall om 3 veckor. I första linjens behandling median progressionsfri överlevnad i intent-to-treat patientgruppen var 5,8 månader (95% KI, 5,1 -6,2 månader) för kapecitabin monoterapi och 7,8 månader (95 % KI, 7,0-8,3 månader) för XELIRI (p = 0,0002).

Data från en interimanalys av en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas II-studie (AIO KKK 0604) stödjer användningen av kapecitabin med en startdos på 800 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab för förstalinjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 115 patienter randomiserades till behandling med kapecitabin i kombination med irinotekan (XELIRI) och bevacizumab: kapecitabin (800 mg/m² två gånger dagligen i två 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 till 90 minuters infusion dag 1 var tredje vecka). Totalt randomiserades 118 patienter till behandling med kapecitabin i kombination med oxaliplatin plus bevacizumab: kapecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), oxaliplatin (130 mg/m² som en 2 timmars infusion dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30 till 90 minuters infusion 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 allmänna reaktionskvoten (fullständig reaktion plus partiellt reaktion) var 45 % (XELOX plus bevacizumab) jämfört med 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

Behandling av metastaserande kolorektalcancer

Kliniska fas II/III-studier genomfördes på mer än 980 patienter i doseringsschemat var tredje vecka med dosering med metastaserande kolorektal cancer, som sviktat på tidigare 5-FU-regimer. Effekten av irinotekan har utvärderats på 765 patienter med dokumenterad progression på 5-FU vid studiestart.

	Fas III					
	irinotekan kontra stödjande behandling			irinotekan kontra 5FU		
	irinotekan n=183	Understödjande behandling n = 90	p-värden	irinotekan n=127	5FU n=129	p-värden
Förlopp Fri överlevnad 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 betydande skillnad

I fas II-studier utförda på 455 patienter med ett doseringsschema var tredje vecka, var den progressionsfria överlevnaden efter 6 månader 30 % och medianöverlevnaden var 9 månader. Mediantiden för progression var 18 veckor.

Dessutom har icke-jämförande fas II-studier genomförts i 304 patienter som behandlats med veckovis dosering, vid en dos av 125 mg/m², som en intravenös infusion under 90 minuter för 4 på varandra följande veckor, följt av 2 veckors vila. I dessa studier var mediantiden till progression var 17 veckor och medianöverlevnaden var 10 månader. En liknande biverkningsprofil har observerats vid veckovis dosering till 193 patienter vid startdos på 125 mg/m², jämfört med dosering var tredje vecka. Mediantiden innan den första flytande avföringen var 11.

I kombination med cetuximab efter svikt av irinotekaninnehållande cytostatikabehandling

Effekten av kombinationen av cetuximab med irinotekan undersöktes i två kliniska studier. Totalt 356 patienter med EGFR-uttryckande metastaserande kolorektalcancer som nyligen hade misslyckats efter en irinotekaninnehållande cytostatikabehandling och som hade ett minimum Karnofskyindex på 60, men de flesta av dem hade en Karnofskyindex av ≥ 80 fick kombinationsbehandlingen.

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

IMCL CP02-9923: Denna enda armstudie med öppen etikett undersökte kombinationsbehandlingen hos 138 patienter.

Effektdata från dessa studier sammanfattas i tabellen nedan:

Studie	N	ORR		DCR		PFS (månader)		OS (månader)	
		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)

IMCLCP02 -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 = sjukdomskontrollfrekvens (patienter med komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom i minst 6 veckor), ORR = objektiv svarsfrekvens (patienter med komplett respons eller partiell respons), OS = total överlevnadstid, PFS = progressionsfri överlevnad

Effekten av kombinationen av cetuximab och irinotekan var överlägsen monoterapi med cetuximab, när det gäller objektiv respons (ORR), sjukdomskontrollvärdet (DCR) och progressionsfri överlevnad (PFS). I den randomiserade studien påvisades ingen effekt på total överlevnad (riskkvot 0,91, p = 0,48).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

I slutet av infusionen, vid den rekommenderade dosen 350 mg/m², var medelvärdet för den högsta koncentrationen av irinotekan och SN-38 i plasma 7,7 µg/ml respektive 56 ng/ml och medelvärdet för arean under kurvan (AUC) 34 µg.h/ml respektive 451 ng.h/ml. Stora interindividuella skillnader i farmakokinetiska parametrar observerades för SN-38.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) i fas I-studien med 60 patienter som fick en dosregim med en 30-minuters intravenös infusion av 100 till 750 mg/m² var tredje vecka var 157 l/m².

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

Metabolism

Massbalans- och ämnesomsättningsstudier med 14C-märkt läkemedel har visat att mer än 50 % av en intravenös administrerad dos irinotekan utsöndras som oförändrat läkemedel, med 33 % i avföringen främst via gallan och 22 % i 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 öppnande av den yttersta piperidinringen med bildning av APC (aminopentansyraderivat) och NPC (primärt aminderivat) (se avsnitt 4.5).

Oförändrad irinotekan är den största enheten i plasma, följt av APC, SN-38-glukuronid och SN-38. Endast SN-38 har signifikant cytotoxisk aktivitet.

Eliminering

I en fas I-studie på 60 patienter där dosen av en 30-minuters intravenös infusion av 100 till 750 mg/m² var tredje vecka, visade irinotekan en bifasisk eller trifasisk elimineringsprofil. Medelvärdet för plasmaclearance var 15 l/h/m². Den genomsnittliga plasmahalveringstiden för den första fasen av den trifasiska modellen var 12 minuter av den andra fasen 2,5 timmar, och den slutliga halveringstiden var 14,2 timmar. SN-38 visade en bifasisk eliminationsprofil med en genomsnittlig slutlig elimineringshalveringstid på 13,8 timmar.

Clearance av irinotekan sjunker med ungefär 40 % hos patienter med bilirubinemi mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet. Hos dessa patienter leder en dos på 200 mg/m² irinotekan till

läkemedelsexponering i plasma som är jämförbar med den som observerats vid 350 mg/m² hos cancerpatienter med normala levervärden.

Linjäritet/icke-linjäritet

En farmakokinetisk analys av irinotekan har genomförts på 148 patienter med metastaserande kolorektal cancer, behandlade med olika scheman och med olika doser i fas II-studier. Farmakokinetiska parametrar som uppskattades med en trekompartiment modell liknade de som observerades i fas I-studier. Alla studier har visat att irinotekan (CPT-11) och SN-38 ökar proportionellt med CPT-11 administrerade dosen; farmakokinetiken är oberoende av antalet tidigare cykler och av administrationsschemat.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Intensiteten hos de största toxiciteterna med irinotekan (t.ex. leukoneutropeni och diarré) är relaterad till exponeringen (AUC) för modersubstansen och metaboliten SN-38. Signifikanta samband observerades mellan den hematologiska toxiciteten (minskning av vita blodkroppar och neutrofiler vid nadir) samt diarréintensiteten och både irinotekan och metabolit SN-38 AUC värdena i monoterapi.

Patienter med nedsatt UGT1A1 aktivitet:

Uridindifosfat-glukuronosyltransferas 1A1 (UGT1A1) är involverat i den metaboliska inaktivering av SN-38, den aktiva metaboliten av irinotekan till inaktiva SN-38 glukuronid (SN-38G). UGT1A1-genen är mycket polymorf, vilket resulterar i varierande metabolisk kapacitet 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 Crigler-Najjar och Gilberts syndrom) är associerade med minskad aktivitet av detta enzym.

Patienter som är långsamma metaboliserare med avseende på UGT1A1, (t ex homozygota med avseende på UGT1A1*28- eller *6-varianten) löper ökad risk för allvarliga biverkningar som svår neutropeni och diarré efter behandling med irinotekan som en följd av ackumulering av SN-38. Enligt data från flera metaanalyser är risken högre för patienter som får irinotekandoser >180 mg/m². (Se avsnitt 4.4).

För att identifiera patienter som löper ökad risk för svår neutropeni och diarré, kan genotypning av UGT1A1 tillämpas. Homozygot UGT1A1*28 inträffar med en frekvens om 8-20% i den europeiska, afrikanska, mellanöstern- och latinamerikanska populationen. *6 varianten är nästan frånvarande i dessa populationer. I den östasiatiska populationen är frekvensen *28/*28 ungefär 1-4%, 3-8% för *6/*28 och 2-6% för *6/*6. I den central- 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 *in vitro* i kromosomavvikelsestest på CHO-celler samt i mikrokärntest *in vivo* på möss.

De har dock visat sig sakna någon mutagen potential i Ames-testet.

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

Enstaka eller upprepad dosering studier med irinotekan har genomförts på möss, råttor och hundar. De huvudsakliga toxiska effekterna sågs i de hematopoetiska och lymfatiska systemen. Hos hundar, försenades diarrén i samband med atrofi och fokal nekros av tarmslemhinnan rapporterats. Alopeci observerades också hos hundar.

Allvarlighetsgraden av dessa effekter var dosrelaterad och reversibel.

Fortplantning

Irinotekan var teratogent hos råttor och kaniner vid doser under den terapeutiska dosen. Hos råttor, valpar som fötts av behandlade djur med externa abnormiteter visade en minskning i fertiliteten. Detta sågs inte i morfologiskt normala valpar. Hos dräktiga råttor sågs en minskning av placenta vikt och hos avkomman en minskad fosterlivsduglighet samt ökade beteendeavvikelser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukos (E620)
Sorbitol (E420)
(S)-mjölksyra (E270)
Natriumhydroxid (för pH-justering) (E524)
Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering) (E507)
Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel är klart att använda och får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Öppnad infusionspåse ska användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml infusionsvätska, lösning levereras sterilt i flexibla flerskiktiga icke-PVC-infusionspåsar (NEXCEL™ M312 film 190 micron klar, 5 lager, polyolefinfilm. Struktur: yttre till inre-CPET/tie/PE/tie/EPC) som skyddas av en aluminiumpåse. Infusionspåsens propp består av en spetsport med en klorbutylkoppling (latexfri), och en kontaktslang av polykarbonat används.

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml infusionsvätska är förpackad i kartonger som vardera innehåller 1, 5 eller 10 endosinfusionspåsar med 180 ml, 200 ml, 220 ml eller 240 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering

- beräkna dosen och bestäm vilken storlek av Irinotecan SUN infusionspåsar som behövs
- inspektera läkemedelsförpackningen med avseende på eventuella skador. Använd inte läkemedlet om det finns tecken på manipulering
- applicera patientspecifik etikett på skyddspåsen.

Avlägsnande av infusionspåsen från skyddspåsen och inspektion av infusionspåsen

- riv av skyddspåsen vid inskärningen. Använd inte om skyddspåsen tidigare har öppnats eller skadats
- ta ut infusionspåsen ur skyddspåsen
- använd endast om infusionspåsen och förseglingen är intakta. Före administrering kontrollera om det finns små läckor genom att klämma ordentligt på påsen. Om läckor upptäcks, kassera påsen och lösningen eftersom lösningen kanske inte längre är steril
- läkemedel för parenteralt bruk ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar eller missfärgning observeras ska lösningen inte administreras.

Administrering

- bryt proppens tätning genom att applicera tryck på den ena sidan med handen
- med aseptisk teknik, anslut sterilt administreringsset
- se bruksanvisningen som medföljer administreringssetet.

Försiktighetsåtgärder

- använd inte i seriekoppling
- för inte in tillsatser i infusionspåsen
- infusionslösningen är klar att använda och får inte blandas med andra läkemedel
- Irinotecan SUN infusionsvätska, lösning är endast avsedd för engångsbruk.

Personalen måste utrustas med lämplig skyddsutrustning, i synnerhet långärmade rockar, skyddsmasker, mössor, skyddsglasögon, sterila engångshandskar, skyddsdukar för beredningsplatsen, samt uppsamlingspåsar för avfall.

Cytotoxiska beredningar ska inte hanteras av gravid personal.

Om produkten kommer i kontakt med ögonen kan kraftig irritation uppstå. I sådana fall ska ögonen omedelbart sköljas noggrant. Kontakta läkare om irritationen kvarstår. Om lösningen kommer i kontakt med huden, skölj det drabbade området noggrant med vatten. Avföring och uppkastningar måste hanteras med försiktighet.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala bestämmelser för cytostatika.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61584

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-07-19/2024-01-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-27