

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Irinotecan Pfizer 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 20 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat motsvarande 17,33 mg irinotekan.

En injektionsflaska på 2 ml innehåller 40 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

En injektionsflaska på 5 ml innehåller 100 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

En injektionsflaska på 25 ml innehåller 500 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

Hjälpämnen med känd effekt:

Sorbitol: (E420) 45,0 mg/ml.

En 40 mg/2 ml injektionsflaska innehåller 0,069 mg/ml natrium (0,14 mg).

En 100 mg/5 ml injektionsflaska innehåller 0,071 mg/ml natrium (0,35 mg).

En 500 mg/25 ml injektionsflaska innehåller 0,071 mg/ml natrium (1,77 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En klar, färglös till ljus gul lösning.

pH: 3,0-3,8

Osmolalitet: 276 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Irinotecan Pfizer är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektal cancer:

- i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra (FA) till patienter som inte tidigare fått kemoterapi för avancerad sjukdom.
- som monoterapi till patienter med resistens mot 5-fluorouracilbaserad behandling.

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Enbart för vuxna. Utspädd Irinotecan Pfizer infusionslösning ska infunderas i en perifer eller central ven.

Rekommenderad dosering

Doseringar av irinotekan som nämns i den här produktresumén refererar till mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

Som monoterapi (till tidigare behandlade patienter)

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

Som kombinationsbehandling (till tidigare obehandlade patienter)

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

- Irinotekan plus 5-FU/folinsyra enligt tvåveckorsschema.

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

För dosering och administreringssätt vid kombinationsbehandling med cetuximab, se produktresumén för detta läkemedel. Vanligtvis ges samma dos irinotekan som under de senaste cyklerna av den tidigare behandlingen med irinotekan. Irinotekan får ej administreras tidigare än 1 timme efter avslutad infusion av cetuximab.

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

För dosering och administreringssätt vid kombinationsbehandling med capecitabin, se avsnitt 5.1 och relevanta avsnitt i produktresumén för capecitabin.

Dosjustering

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 om fullständigt.

Inför start av nästa behandlingskur bör dosen av irinotekan, och av 5-FU i förekommande fall, reduceras i enlighet med den svåraste graden av biverkan efter föregående infusion. Behandlingsuppehåll bör göras under 1-2 veckor för att tillåta återhämtning från behandlingsrelaterade biverkningar.

Följande biverkningar bör medföra en dosreduktion på 15 till 20 % för irinotekan och/eller 5-FU i förekommande fall:

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

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

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

Behandlingstidens längd

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Monoterapi

Bilirubinvärden i blodet (upp till 3 gånger det övre normalvärdet) hos patienter med allmäntillstånd, ≤ 2 (enligt WHO), bör bestämma startdosen av irinotekan. Hos dessa patienter med hyperbilirubinemi och en protrombintid större än 50 %, är clearance av irinotekan reducerat (se avsnitt 5.2) och risken för hematologisk toxicitet är därför 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 irinotekan 350 mg/m².
- Hos patienter med bilirubinvärden mellan 1,5 - 3 gånger det övre normalvärdet är den rekommenderade dosen för irinotekan 200 mg/m².
- Patienter som har ett bilirubinvärde mer än 3 gånger det övre normalvärdet ska inte behandlas med irinotekan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts på äldre patienter. Dosen till dessa patienter ska dock väljas med omsorg, då det hos denna patientgrupp är vanligare med nedsatta organfunktioner, särskilt levern. Den här patientgruppen kräver en mer intensiv övervakning (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller tarmobstruktion (se avsnitt 4.4).

Tidigare allvarliga överkänslighetsreaktioner mot irinotekanhydroklorid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Bilirubinvärde > 3 gånger det övre normalvärdet (se avsnitt 4.4).

Allvarlig benmärgssvikt.

Allmäntillstånd enligt WHO > 2 .

Samtidig användning av preparat innehållande johannesört (se avsnitt 4.5).

För ytterligare kontraindikationer för cetuximab, bevacizumab och capecitabin se produktresumén för dessa läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av Irinotekan Pfizer bör endast ske vid enheter som är specialiserade på administrering av cytostatika och läkemedlet bör endast administreras under överseende av läkare med specialistkompetens inom onkologi.

Med beaktande av biverkningarnas art och frekvens ska irinotekan endast föreskrivas 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 diarrébehandling kombinerat med högt vätskeintag vid uppkomst av fördröjd diarré). Noggrann övervakning på sjukhus rekommenderas för dessa patienter.

Som monoterapi ges irinotekan vanligtvis med dosering var 3:e vecka. Emellertid kan veckovis dosering (se avsnitt 5) övervägas hos patienter med särskilt hög risk för svår neutropeni eller som behöver noggrann uppföljning.

Fördröjd diarré

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

Patienter som löper ökad risk för diarré är de som tidigare fått strålbehandling mot buk eller bäcken, som initialt har hyperleukocytos, som har ett allmäntillstånd enligt WHO ≥ 2 samt kvinnor. Utan adekvat behandling kan diarrén vara livshotande, framför allt hos patienter med samtidig neutropeni.

Så snart som den första flytande avföringen inträffar ska patienten börja dricka stora mängder vätska som innehåller elektrolyter och adekvat behandling mot diarré ska inledas omedelbart. Denna behandling bör ordineras av den avdelning som givit irinotekan. Hemskrivna patienter bör ha de ordinerade medicinerna tillgängliga för att omgående kunna behandla diarré om sådan uppkommer. Dessutom måste patienten informera sin läkare eller avdelningen när/om diarré uppkommit.

Den nuvarande rekommenderade behandlingen mot diarré består av höga doser loperamid (4 mg initialt följt av 2 mg varannan timme). Denna behandling bör fortsätta i 12 timmar efter den sista flytande avföringen och ska 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 (neutrofilantal < 500 celler/mm³).

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

- om diarrén åtföljs av feber
- vid allvarlig diarré (som kräver intravenös hydrering)
- om diarrén inte upphör efter 48 timmars behandling med loperamid i högdos.

Loperamid ska inte administreras profylaktiskt, inte ens till patienter som har haft fördröjd diarré vid tidigare administrering av läkemedlet.

Dosreduktion rekommenderas vid påföljande behandlingscykler till patienter som har fått allvarlig diarré (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Kontroller varje vecka av fullständig blodstatus rekommenderas under behandlingen med irinotekan. Patienterna bör uppmärksammas på risken för neutropeni och betydelsen av feber. Febril neutropeni ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ och antal neutrofila granulocyter $\leq 1\ 000$ 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 ska därför göras på dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionsprov ska utföras inför behandlingsstart samt därefter före varje behandlingscykel.

Veckovis övervakning med komplett analys av blodstatus bör utföras hos patienter med ett bilirubinvärde mellan 1,5- 3 gånger det övre normalvärdet, beroende på ett minskat clearance för irinotekan (se avsnitt 5.2) och därmed ökad risk för hematotoxicitet. För patienter med ett bilirubinvärde som är mer än 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 rapporterats ofta. Patienter med kräkningar i samband med fördröjd diarré ska läggas in på sjukhus för adekvat behandling så fort som möjligt.

Akut kolinergiskt syndrom

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

Försiktighet bör iaktas hos patienter med astma. Till patienter som drabbats av akut och allvarligt kolinergt syndrom rekommenderas atropinsulfat profylaktiskt vid påföljande cykler.

Sjukdomar i andningsorgan

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

Extravasering

Även om irinotekan inte är känt för att orsaka blåsbildning ska försiktighet iaktas för att undvika extravasering. Infusionsstället ska kontrolleras för tecken på inflammation. Om extravasering inträffar rekommenderas det att skölja infusionsstället och lägga på is.

Hjärtsjukdomar

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

Immunosuppressiva effekter/Ökad känslighet för infektioner

Administrering av levande eller attenuerat vaccin hos patienter med nedsatt immunförsvar till följd av kemoterapi, inklusive irinotekan, kan resultera i allvarliga eller livshotande infektioner. Vaccinering med levande vaccin ska därför undvikas hos patienter som behandlas med irinotekan. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan administreras, men effekten av dessa vaccin kan försvagas.

Äldre patienter

Eftersom nedsatt organfunktion, till exempel 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 tarmobstruktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Studier på denna patientgrupp saknas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Övrigt

Eftersom detta läkemedel innehåller sorbitol är det olämpligt att ge vid ärftlig fruktosintolerans. I sällsynta fall har njursvikt, blodtrycksfall eller cirkulationssvikt förekommit hos patienter som har haft episoder med dehydrering i anslutning till diarré och/eller kräkningar eller sepsis.

Adekvat preventivmetod måste användas under behandlingen och i minst tre månader efter slutförd behandling (se avsnitt 4.6).

Samtidig administrering av irinotekan tillsammans med en stark hämmare (t ex ketokonazol) eller inducerare (t ex karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin eller johannesört) av cytokrom CYP3A4 kan förändra metabolismen av irinotekan och ska undvikas (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktion mellan irinotekan och neuromuskulärt blockerande medel kan inte uteslutas. Irinotekan hämmar kolinesteras och läkemedel som motverkar acetylkolinesterasaktivitet kan förlänga suxameton's neuromuskulärt blockerande effekt och motverka ickedepolariserande läkemedels neuromuskulära blockad.

Flertalet studier har visat att samtidig administrering av CYP3A-inducerande antiepileptiska läkemedel (t ex karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin) leder till minskad exponering av irinotekan, SN-38 och SN-38-glukuronid med reducerade farmakodynamiska effekter som följd.

Effekterna av dessa antiepileptiska läkemedel återspeglades av en minskning i AUC för SN-38 och SN-38G med 50 % eller mer. Dessutom kan induktionen av P450 3A-enzymerna öka både glukuronidering och gallutsöndring och dessa effekter kan bidra till minskad exponering av irinotekan och dess metaboliter.

En studie har visat att samtidig administrering av ketokonazol resulterade i en minskning i AUC för APC med 87 % och en ökning i AUC för SN-38 med 109 % jämfört med när endast irinotekan ges. Försiktighet bör iaktas för de patienter som samtidigt tar läkemedel som är kända för att hämma (t ex ketokonazol) eller inducera (t ex karbamazepin, fenobarbital, fenytoin eller rifampicin) läkemedelsmetabolismen via CYP3A4. Samtidig administrering av irinotekan tillsammans med en hämmare/inducerare av denna metaboliska väg kan förändra metabolismen av irinotekan och bör undvikas (se avsnitt 4.4).

I en liten farmakokinetisk studie (n=5), där irinotekan 350 mg/m² administrerades samtidigt med 900 mg johannesört (*Hypericum perforatum*), observerades en minskning av plasmakoncentrationerna med 42 % av den aktiva metaboliten av irinotekan, SN-38.

Johannesört minskar plasmanivåerna av SN-38. Som ett resultat av detta, bör johannesört ej administreras tillsammans med irinotekan (se avsnitt 4.3).

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

Det finns inga belägg för att säkerhetsprofilen för irinotekan påverkas av cetuximab eller *vice versa*.

Resultaten från en läkemedelsinteraktionsstudie visade ingen signifikant effekt av bevacizumab på farmakokinetiken för irinotekan och dess aktiva metabolit SN-38. Detta utesluter dock inte en ökad toxicitet på grund av dess farmakologiska egenskaper.

Atazanavirsulfat

Samtidig administrering av atazanavir (som hämmar enzymerna CYP3A4 och UGT1A1) kan öka den systemiska exponeringen för SN-38, den aktiva metaboliten av irinotekan. Detta ska beaktas när dessa två läkemedel administreras samtidigt.

Interaktioner gemensamma för alla cytotoxiner:

På grund av den ökade risken för trombos vid tumörsjukdom används ofta antikoagulationsbehandling. Variabiliteten mellan individer gällande trombogenicitet vid sjukdom och möjliga interaktioner mellan orala antikoagulantia och kemoterapi är stora. Detta innebär att om vitamin K- antagonist-antikoagulantia är indicerat bör man öka frekvensen av mätning av INR (International Normalised Ratio) på grund av det snäva terapeutiska fönstret

Kontraindicerad samtidig användning

- Vaccin mot gula febern: risk för allmänreaktion, som lett till döden, p.g.a. vaccinet.

Ej rekommenderade samtida behandlingar

- Levande attenuerat vaccin (utöver gula febern): risk för systemisk, möjligtvis livshotande sjukdom. Denna risk ökar för patienter som redan har nedsatt immunförsvar pga underliggande sjukdomar.

I mån av möjlighet använda ett avdödat vaccin istället (poliomyelit).

- Fenytoin: Risk för ökad frekvens av anfall på grund av minskad absorption av fenytoin orsakad av det cytotoxiska läkemedlet.

Samtidig användning som bör beaktas

- Ciklosporin, takrolimus; Ökad immunosuppression med risk för proliferation av lymfocyter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av irinotekan hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Irinotekan ska användas under graviditet, endast då det kliniska tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med irinotekan. Fördelarna med behandlingen ska vägas mot de möjliga riskerna för fostret i varje enskilt fall.

Fertilitet

Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till 1 månad efter avslutad behandling. Män måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). 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).

Amning

Det är okänt om irinotekan utsöndras i human bröstmjolk. 14C-irinotekan har detekterats i mjölk hos digivande råttor. Irinotekan är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör varnas för att yrsel eller synrubbingar kan inträffa inom 24 timmar efter infusion av irinotekan och tillrådas att inte köra bil eller sköta maskiner om dessa symptom uppträder.

4.8 Biverkningar

Biverkningar specificerade i detta avsnitt gäller för 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 acneliknande utslag, 88 %). Se därför även produktresumén för cetuximab.

För information om biverkningar för detta läkemedel i kombination med bevacizumab, se produktresumén för bevacizumab.

Biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlats med capecitabin i kombination med irinotekan utöver dem som observerats för capecitabin i monoterapi eller som observerats med en högre frekvens än capecitabin i monoterapi inkluderar: *Mycket vanliga biverkningar, alla svårighetsgrader*: trombos/embolism; *Vanliga biverkningar, alla svårighetsgrader*: överkänslighetsreaktioner, hjärtischemi/hjärtinfarkt; *Vanliga biverkningar, grad 3 och grad 4*: febril neutropeni. För fullständig information om biverkningar för capecitabin, se produktresumén för capecitabin.

Biverkningar av allvarlighetsgrad 3 och grad 4 som rapporterats hos patienter som behandlats med capecitabin i kombination med irinotekan och bevacizumab utöver dem som observerats för capecitabin i monoterapi eller som observerats med en högre frekvens än för capecitabin i monoterapi inkluderar: *Vanliga biverkningar, grad 3 och grad 4*: neutropeni, trombos/embolism, hypertension, och hjärtischemi/hjärtinfarkt. För fullständig information om biverkningarna för capecitabin och bevacizumab, se respektive produktresumé.

Följande biverkningar anses vara relaterade till administrering av irinotekan och har rapporterats hos 765 patienter med den rekommenderade dosen 350 mg/m² som monoterapi, och från 145 patienter behandlade med irinotekan i kombinationsterapi med 5-FU/FA varannan vecka med den rekommenderade dosen på 180 mg/m².

Biverkningar anges i tabellen nedan enligt MedDRA-systemet. Inom varje frekvensgrupp presenteras oönskade effekter med fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga: ≥1/10

Vanliga: ≥1/100, <1/10

Mindre vanliga: ≥1/1 000, <1/100

Sällsynta: ≥1/10 000, <1/1 000

Mycket sällsynta: <1/10 000; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Njursvikt, hypotension eller hjärt-cirkulationssvikt har observerats hos patienter med sepsis
	Ingen känd frekvens	Svampinfektioner* Virusinfektioner†
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni (reversibel och inte kumulativ) Anemi Trombocytopeni vid kombinationsbehandling

		Infektiösa episoder vid monoterapi
	Vanliga	Febril neutropeni Infektiösa episoder vid kombinationsterapi Infektiösa episoder associerat med svår neutropeni vilket resulterat i 3 dödsfall Trombocytopeni vid monoterapi
	Mycket sällsynta	Ett fall av perifer trombocytopeni med trombocyt-antikroppar har rapporterats
	Ingen känd frekvens	Leukopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Måttliga allergiska reaktioner
	Sällsynta	Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Tumörlyssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta	Övergående talrubbingar
Hjärtat	Sällsynta	Hypertension under och efter att infusionen avslutats
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom, påvisbar i form av lunginfiltrat Tidiga effekter såsom dyspné
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Allvarlig fördröjd diarré Svårt illamående och kräkningar (vid monoterapi)
	Vanliga	Svårt illamående och kräkningar (vid kombinationsterapi) Episoder av dehydrering (associerat med diarré och/eller kräkning) Förstoppning relaterat till irinotekan och/eller loperamid
	Mindre vanliga	Pseudomembranös kolit (varav ett fall har dokumenterats bakteriologiskt: <i>Clostridium difficile</i>) Njursvikt, hypotension eller hjärt-cirkulationssvikt som en konsekvens av dehydrering i samband med diarré och/eller kräkningar Intestinal obstruktion, ileus eller gastrointestinala blödningar
	Sällsynta	Kolit, inklusive tyflit, ischemisk och ulcerös kolit Tarmperforation Andra milda effekter inkluderar anorexia, buksmärta och mukositis Symptomatisk eller asymptomatisk pankreatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)
	Mindre vanliga	Måttliga hudreaktioner
	Ingen känd frekvens	Utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Tidiga effekter som muskelkontraktioner eller kramper och parestesi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber utan infektion och utan svår samtidig neutropeni (vid monoterapi)
	Vanliga	Övergående allvarligt akut kolinergiskt syndrom (de huvudsakliga symptomen var tidig diarré och en varierande symptombild såsom buksmärta, konjunktivit, rinit, hypotension, vasodilatation, svettningar, frossa, sjukdomskänsla, yrsel, synrubbingar,

		mios, tårflöde och ökad salivering) Asteni Feber utan infektion och utan svår samtidig neutropeni vid kombinationsterapi
	Mindre vanliga	Reaktioner på infusionsstället
Undersökningar	Mycket vanliga	Vid kombinationsbehandling har övergående förhöjningar (grad 1 och 2) av antingen ALAT, ASAT, alkaliskt fosfat eller bilirubin observerats utan progredierande levermetastaser.
	Vanliga	Vid monoterapi har övergående och mild till måttlig ökning av serumnivåer av antingen ALAT, ASAT, alkaliska fosfater eller bilirubin iakttagits utan progredierande levermetastaser Övergående, milda till måttliga öknings av serumnivåerna av kreatinin Vid kombinationsterapi har övergående förhöjning till grad 3 av serumbilirubin observerats
	Sällsynta	Hypokalemi Hyponatremi
	Mycket sällsynta	Ökning av amylas och/eller lipas

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

†T.ex. *Herpes zoster*, influensa, hepatit B-reaktivering, cytomegalovirus-kolit.

Den vanligaste ($\geq 1/10$) dosbegränsande biverkan av irinotekan är fördröjd diarré (inträffar mer än 24 timmar efter administrering) och blodsjukdomar inklusive neutropeni, anemi och trombocytopeni.

Övergående allvarliga akuta kolinergiska syndrom har observerats som en vanlig biverkning. De huvudsakliga symptomen definierades som tidig diarré och en varierande symptombild med symptom såsom buksmärta, konjunktivit, rinit, hypotension, vasodilatation, svettningar, frossa, sjukdomskänsla, yrsel, synrubbningar, mios, tårflöde och ökad salivering som inträffade under de första 24 timmarna efter infusion av irinotekan. Dessa symptom upphör efter atropinbehandling (se avsnitt 4.4).

Fördröjd diarré

Vid monoterapi: Svår diarré observerades hos 20 % av patienter som följt anvisningarna för hantering av diarré. Svår diarré observerades i 14 % av de evaluerbara behandlingscyklerna. Mediantiden innan den första flytande avföringen uppträdde var 5 dagar efter infusion med irinotekan.

Kombinationsterapi: Svår diarré har observerats hos 13,1 % av patienter som följt rekommendationerna för behandling av diarré. 3,9 % av evaluerbara behandlingscykler åtföljdes av svår diarré.

Blodsjukdomar

Neutropeni

Neutropeni är reversibel och inte kumulativ; mediantiden till det lägsta värdet är åtta dagar vid både mono- och kombinationsterapi.

Monoterapi: Neutropeni observerades hos 78,7 % av patienterna och var svår (neutrofilvärden < 500 celler/ mm^3) hos 22,6 % av patienterna. I 18 % av evaluerbara behandlingscykler var neutrofilvärdet < 1000 celler/ mm^3 inkluderande 7,6 % av cyklerna där neutrofilvärdet var < 500 celler/ mm^3 . Fullständig återhämtning hade vanligtvis skett dag 22. Feber med svår neutropeni har rapporterats hos 6,2 % av patienterna och i 1,7 % av behandlingscyklerna. Infektion förekom hos cirka 10,3 % av

patienterna (2,5 % av behandlingscyklerna) och var förknippade med svår neutropeni hos cirka 5,3 % av patienterna (1,1 % av behandlingscyklerna) och resulterade i 2 dödsfall.

Kombinationsterapi: Neutropeni har observerats hos 82,5 % av patienterna och har varit svår (neutrofilvärde <500 celler/ mm^3) hos 9,8 % av patienterna. Neutrofiltal <1000 celler/ mm^3 har observerats i 67,3% av evaluerbara behandlingscykler inklusive 2,7 % med neutrofiltal <500 celler/ mm^3 . Fullständig återhämtning hade i regel skett inom 7-8 dagar.

Feber med svår neutropeni har rapporterats hos 3,4 % av patienterna och 0,9 % av behandlingscyklerna. Infektionsepisoder har inträffat hos ungefär 2 % av patienterna (0,5 % av behandlingscyklerna) och har varit förknippade med svår neutropeni hos cirka 2,1 % av patienterna (0,5 % av behandlingscyklerna) och resulterat i ett dödsfall.

Anemi

Monoterapi: Anemi har rapporterats hos cirka 58,7 % av patienterna (8 % med hemoglobin <8 g/dl och 0,9% med hemoglobin $<6,5$ g/dl).

Kombinationsterapi: Anemi har rapporterats hos 97,2 % av patienterna (2,1 % med hemoglobin <8 g/dl).

Trombocytopeni

Monoterapi: Trombocytopeni ($<100\ 000$ celler/ mm^3) har rapporterats hos 7,4 % av patienterna och i 1,8 % av cyklerna inklusive trombocytvärde $\leq 50\ 000$ celler/ mm^3 hos 0,9% av patienterna och i 0,2 % av cyklerna). Nästan alla patienter hade återhämtat sig inom 22 dagar.

Kombinationsterapi: Trombocytopeni ($\leq 100\ 000$ celler/ mm^3) har observerats hos 32,6 % av patienterna och 21,8 % av cyklerna. Inga fall av svår trombocytopeni ($<50\ 000$ celler/ mm^3) har observerats.

Ett fall av perifer trombocytopeni med bildning av trombocythämmande antikroppar har rapporterats efter att läkemedlet har introducerats på marknaden.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser upp till ungefär två gånger den terapeutiska dosen har rapporterats, vilket kan leda till dödlig utgång. De mest signifikanta biverkningarna som rapporterades var svår neutropeni och svår diarré. Det finns ingen känd antidot mot irinotekan. Maximalt understödande behandling bör sättas in för att förebygga uttorkning orsakad av diarré och för att behandla infektiösa komplikationer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga cytostatika/cytotoxiska medel ATC-kod: L01XX19

Prekliniska data

Irinotekan är ett semisyntetiskt derivat av camptohecin. Det är ett medel mot cancer som verkar som specifik hämmare på typ I DNA topoisomeras. Det metaboliseras av karboxylesteras i de flesta vävnader till metaboliten SN-38, som har visat sig vara mer aktiv än irinotekan mot renat typ I topoisomeras och mer cytotoxiskt än irinotekan mot många humana murina tumörcellslinjer. Hämmningen av typ I DNA topoisomeras av irinotekan eller SN-38 förorsakar enkelsträngbrott på DNA, vilket blockerar DNA-replikationen och är anledningen till den cytotoxiska aktiviteten. Denna cytotoxiska aktivitet är tidsberoende och specifik för S-fasen.

In vitro påverkas inte irinotekan och SN-38 signifikant av P-glykoprotein (MDR) och irinotekan 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-mammar-adenokarcinom, C38- och C51-kolon-adenokarcinom), och på humana xenografter (Co-4 kolon-adenokarcinom, Mx-1 mammar-adenokarcinom, ST-15 och SC-16 ventrikel-adenokarcinom). Irinotekan är också aktivt mot tumörer som uttrycker P-glykoprotein (MDR) (vinkristin- och doxorubicinresistenta P388- leukemier).

Utöver den tumörhämmande aktiviteten är den mest relevanta farmakologiska effekten hämning av acetylkolinesteras.

Kliniska data

Monoterapi som andra linjens behandling vid metastatisk kolorektal cancer

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

	Fas III					
	Irinotekan v/s understödjande behandling			Irinotekan v/s 5-FU		
	Irinotekan	Understödjande behandling	p-värden	Irinotekan	5-FU	p-värden
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
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

5-FU = 5-fluorouracil

NA: Ej analyserat

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 fått 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 observerades vid veckovis dosering hos 193 patienter med begynnisdosen 125 mg/m² jämfört med patienter som behandlats med en dos var 3:e vecka. Mediantiden till den första flytande avföringen var elva dagar.

Kombinationsterapi som första linjens behandling vid metastatisk kolorektal cancer

Vid kombinationsbehandling med folinsyra och 5-fluorouracil

En fas III-studie genomfördes med 385 tidigare obehandlade patienter med metastaserande kolorektal cancer som behandlades antingen med dosering varannan vecka (se avsnitt 4.2) eller med dosering varje vecka. Patienter som behandlades med dosering varannan vecka fick 180 mg/m² irinotekan 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 irinotekan åtföljt av folinsyra (500 mg/m² som intravenös infusion under 2 timmar) och sedan 5-FU (2300 mg/m² som intravenös infusion under 24 timmar) i sex veckor.

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

	Samtliga patienter (n=198)		Veckovis behandling (n=50)		Varannan veckas behandling (n=148)	
	Irin. +5-FU/FA	5-FU/FA	Irin. +5-FU/FA	5-FU/FA	Irin. +5-FU/FA	5-FU/FA
Responsfrekvens (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-värde	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediantid till progress (månader)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-värde	p<0,001		NS		p=0,001	
Median responsduration (månader)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-värde	NS		p=0,043		NS	
Medianduration 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	
Mediantid till terapimisslyckande (månader)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-värde	p=0,0014		NS		p<0,001	
Medianöverlevnad (månader)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-värde	p=0,028		NS		p=0,041	

Irin.: Irinotekan

5-FU: 5-Fluorouracil

FA: folinsyra

NS: icke signifikant

* Enligt protokollanalys

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 (neutrofilantal < 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 5-FU/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. Utvecklingen av ”globalt hälsotillstånd”/”livskvalitet” var något bättre i gruppen som fått irinotekan, även om skillnaden inte var statistiskt signifikant. Den kliniska effekten av kombinationsbehandling med irinotekan kunde således uppnås utan försämring av livskvaliteten.

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 utan cetuximab (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 = objective response rate (patienter med komplett respons eller partiell respons), PFS = progressionsfri överlevnad

I kombinationsterapi 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 cetuximab i monoterapi (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 (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
IMCL CP02-	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

9923									
Cetuximab									
EMR 62	111	12	5,7	36	23,9	1,5	1,4	6,9	5,6
202-007		(10,8)	18,1	(32,4)	42,0		2,0		9,1

KI= konfidensintervall

DCR= disease control rate (patienter med komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom i minst 6 veckor)

ORR= objective response rate (patienter med komplett respons eller partiell respons)

OS= överlevnad

PFS= progressionsfri överlevnad.

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

Vid kombinationsterapi med bevacizumab:

En randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad klinisk fas III-studie utvärderade bevacizumab i kombination med irinotekan/5-FU/folinsyra som förstahandsbehandling vid metastaserande kolorektalcancer (studie AVF2107g). Tillägg av bevacizumab till kombinationen irinotekan/5-FU/folinsyra resulterade i en statistiskt signifikant ökning av total överlevnad. Den kliniska nyttan mätt som total överlevnad noterades i alla fördefinierade undergrupper av patienter, inklusive 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.

	Arm 1 Irinotekan/5-FU/folinsyra/placebo	Arm 2 Irinotekan/5-FU/folinsyra/ bevacizumab ^a
Antal patienter	411	402
Överlevnad		
Mediantid (månader)	15,6	20,3
95% konfidensintervall	14,29-16,99	18,46-24,18
Hazard ratio ^b		0,660
p-värde		0,00004
Progressionsfri överlevnad		
Mediantid (månader)	6,2	10,6
Hazard ratio ^b		0,54
p-värde		<0,0001
Responsfrekvens		
Frekvens (%)	34,8	44,8
95% konfidensintervall	30,2-39,6	39,9-49,8
p-värde		0,0036
Responsduration		
Mediantid (månader)	7,1	10,4
25-75 percentil (månader)	4,7-11,8	6,7-15,0
^a 5 mg/kg varannan vecka		
^b Relativt kontrollarmen		

I kombinationsterapi med capecitabin

Data från en randomiserad, kontrollerad fas-III studie (CAIRO) stödjer användningen av capecitabin i en startdos om 1000 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 820 patienter randomiserades till att få antingen sekventiell behandling (n=410) eller kombinationsbehandling (n=410). Sekventiell behandling bestod av första linjens behandling med capecitabin (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 capecitabin (1000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) och oxaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Kombinationsbehandling bestod av första linjens behandling med capecitabin (1000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) kombinerat med irinotekan (250 mg/m² på dag 1) (XELIRI) och i andra linjen behandling med capecitabin (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 % konfidensintervall 5,1 - 6,2 månader) för capecitabin monoterapi och 7,8 månader (95 % konfidensintervall 7,0 - 8,3 månader) för XELIRI (p=0,0002).

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

Farmakokinetiska/farmakodynamiska data

Intensiteten av de huvudsakliga toxiska effekterna som ses med irinotekan (t ex diarré och neutropeni) är relaterade till exponeringen (AUC, area under kurvan) för originalsubstansen 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-glukuronosyltransferas 1A1 (UGT1A1) är involverat i den metaboliska deaktiveringen av SN-38, irinotekans aktiva metabolit till inaktiva SN-38 glukuronid (SN-38G). UGT1A1-genen är mycket polymorf, vilket resulterar i varierande metabolisk kapacitet mellan individer. En variant av genen, allelen UGT1A1*28, har en mutation i genens promotor region. Individer med denna allel och andra med medfödd brist på UGT1A1 (t ex Crigler-Najjars och Gilberts syndrom) har reducerad UGT1A1-aktivitet. Data från en metaanalys visar att individer som har Crigler-Najjars syndrom (typ 1 och typ 2) eller som är homozygota för allelen UGT1A1*28 (Gilberts syndrom) har ökad risk att drabbas av hematologisk toxicitet (grad 3–4) då irinotekan administreras i måttliga eller höga doser (> 150 mg/m²). Ett samband mellan genotypen UGT1A1 och förekomsten av irinotekaninducerad diarré kunde inte fastställas.

Om irinotekan administreras till patienter som man vet är homozygota för UGT1A1*28, ska den vanliga startdosen användas, men dessa patienter ska följas noga för tecken på hematologisk toxicitet.

Om hematologisk toxicitet har uppstått under tidigare behandling kan en reducerad startdos vara lämplig för dessa patienter. Den exakta dosreduktionen i denna patientgrupp är inte fastställd och påföljande dosjusteringar bör baseras på hur den individuella patienten tolererar behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Det finns för närvarande inte tillräckligt med data om den kliniska nyttan för genotypning av UGT1A1.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en fas I-studie hos 60 patienter där dosen 100 till 750 mg/m² gavs som intravenös infusion under 30 minuter en gång var tredje vecka, visade irinotekan en eliminationsprofil som antingen var bifasisk eller trifasisk. Medelvärdet för clearance i plasma var 15 liter/timme/m² och distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) var 157 liter/m². Medelvärdet för halveringstiden i plasma var 12 minuter för den första fasen av den trifasiska modellen, 2,5 timmar för den andra fasen och 14,2 timmar för den terminala fasen. SN-38 visade en bifasisk eliminationsprofil med ett medelvärde på 13,8 timmar för den terminala halveringstiden. Medelvärdet för de högsta koncentrationerna av irinotekan och SN-38 i plasma som uppnåddes i slutet av infusionen av den rekommenderade dosen av 350 mg/m² var 7,7 µgram/ml respektive 56 ng/ml vardera, och medelvärden för arean under kurvan (AUC) var 34 µgram//timme/ml respektive 451 ng/timme/ml, vardera. Stora interindividuella skillnader av farmakokinetiska parametrar observerades i allmänhet för SN-38.

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

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

Massbalans och metabolismstudier med ¹⁴C-märkt läkemedel har visat att mer än 50 % av en intravenöst administrerad dos av irinotekan utsöndras som oförändrat läkemedel, varav 33 % i faeces främst via gallan och 22 % via urinen.

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

- Hydrolys med karboxylesteras till den aktiva metaboliten SN-38, vilken elimineras främst via glukuronidering och vidare med biliär och renal utsöndring (mindre än 0,5 % av irinotekanismängden). SN-38-glukuronid hydrolyseras troligen sedan i tarmen.
- CYP3A-beroende oxidationer som resulterar i öppnandet av den yttersta piperidinringen vid bildning av aminopentansyraderivat (APC) och primära aminderivat (NPC) (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.

Clearance av irinotekan sjunker med ungefär 40 % hos patienter med hyperbilirubinemi med ett bilirubinvärde mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet. Hos dessa patienter leder en dos på 200 mg/m² till en exponering som är jämförbar med 350 mg/m² hos cancerpatienter med normala levervärden.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irinotekan och SN-38 har visats vara mutagena både *in vitro* i kromosomaberrationstest på CHO-celler och *in vivo* i mikrokärntest på möss. Ingen mutagenicitet har dock påvisats i Ames test.

Hos råttor, som behandlades en gång i veckan under 13 veckor med den maximala dosen 150 mg/m²

(vilket är mindre än hälften av den rekommenderade dosen till människa), hade inga behandlingsrelaterade tumörer rapporterats 91 veckor efter avslutad behandling.

Toxicitetsstudier av enkeldos och upprepade doser har genomförts på möss, råttor och hundar. De viktigaste toxiska effekterna sågs i de blodbildande och lymfatiska systemen. På hundar rapporterades fördröjd diarré i samband med atrofi och fokal nekros av tarmslemhinnan. Alopeci observerades också hos hundar. Svårighetsgraden av dessa effekter var dosrelaterad och reversibel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E420)
Mjölksyra (E270)
Natriumhydroxid och/eller saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnade injektionsflaskor: 3 år.

När Irinotecan Pfizer -injektionsflaskan väl öppnats måste den användas omedelbart eftersom den inte innehåller något konserveringsmedel.

Stabilitet efter beredning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för glukos 50 mg/ml (5 %) och natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) under 72 timmar vid 2-8°C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstider och betingelser användarens ansvar, men ska normalt inte förvaras längre än 24 timmar i 2-8°C, om inte beredningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Får ej frysas.
Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- 2 ml i brun glasampull (typ 1) med Onco-Tain[®], propp av halobutylgummi och klädd med teflon på insidan.
- 5 ml i brun glasampull (typ 1) med Onco-Tain[®], propp av halobutylgummi och klädd med teflon på insidan.
- 25 ml i brun glasampull (typ 1) med Onco-Tain[®], propp av halobutylgummi och klädd med teflon på insidan.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Onco-Tain[®] är ett Pfizer-ägt skyddssystem som sitter utanpå injektionsflaskan.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen måste spädas före användning. Enbart för engångsbruk. All överbliven lösning måste kasseras.

Den färdigberedda lösningen är en klar, färglös till svagt gul lösning, utan synliga partiklar.

Liksom andra cytostatika måste Irinotecan Pfizer beredas och hanteras med försiktighet. Glasögon, mask och handskar måste användas. Gravida kvinnor ska inte hantera cytostatika.

Om Irinotecan Pfizer koncentrat till infusionsvätska eller färdigberedd infusionsvätska kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noga med tvål och vatten. Om Irinotecan Pfizer koncentrat till infusionsvätska eller infusionsvätska kommer i kontakt med slemhinnor, tvätta omedelbart med vatten.

Beredning av intravenös infusion. Irinotecan Pfizer infusionsvätska skall liksom andra injektionsläkemedel beredas aseptiskt (se avsnitt 6.3).

Produkten måste kasseras enligt standardprocedurer för cytotoxiska medel om fällning observeras i glasflaskan eller efter beredning.

Beräknad mängd Irinotecan Pfizer koncentrat till infusionsvätska dras aseptiskt upp från injektionsflaskan med hjälp av en kalibrerad spruta och sätts till en 250 ml infusionspåse eller -flaska innehållande antingen natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) eller glukoslösning 50 mg/ml (5%) enbart. Infusionsvätskan blandas väl genom att infusionspåsen- eller flaskan roteras för hand.

Avfall. Allt material som har använts för spädning och administrering skall behandlas och hanteras enligt gällande rutiner för cytostatikaavfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer PFE Finland Oy,
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17613

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10.6.2003 / 10.6.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.4.2020