

23. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Irinotecan "Accord", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

29763

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Irinotecan "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml koncentrat indeholder 20 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat svarende til 17,33 mg irinotecan.

Hvert hætteglas med 2 ml indeholder 40 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat (40 mg/2 ml)

Hvert hætteglas med 5 ml indeholder 100 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat (100 mg/5 ml)

Hvert hætteglas med 15 ml indeholder 300 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat (300 mg/15 ml)

Hvert hætteglas med 25 ml indeholder 500 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat (500 mg/25 ml)

Hvert hætteglas med 50 ml indeholder 1000 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat (1000 mg/50 ml)

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder 45 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

En svagt gul, klar opløsning praktisk taget fri for partikler.

pH i området fra ca. 3,0 til 3,8

Osmolalitet i området fra ca. 270 til 330 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Irinotecan "Accord" er indiceret til behandling af patienter med avanceret colorectal cancer:

* I kombination med 5-fluorouracil og folininsyre hos patienter uden tidligere kemoterapi med avanceret cancer.
* Som enkeltstofbehandling hos patienter, der tidligere har fået et regime med 5-fluorouracil uden resultat.

Irinotecan "Accord" i kombination med cetuximab indiceret til behandling af patienter med metastatisk colorektal cancer af RAS-vildtypen, som udviser epidermale vækstfaktorreceptorer (EGFR), og som ikke tidligere har fået behandling for metastatisk sygdom eller som har gennemgået en virkningsløs cytotoksisk behandling med irinotecan (se pkt. 5.1).

Irinotecan "Accord" i kombination med 5-fluorouracil, folinsyre og bevacizumab indiceret til førstevalgsbehandling af patienter med metastatisk karcinom i tyktarmen eller endetarmen.

Irinotecan "Accord" i kombination med capecitabin med eller uden bevacizumab indiceret til førstevalgsbehandling af patienter med metastatisk colorektal carcinoma.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Kun til voksne. Irinotecan "Accord" koncentrat til infusionsvæske, opløsning, infunderes i en perifer eller central vene.

*Anbefalet dosis*

Som monoterapi (tidligere behandlede patienter)

Den anbefalede dosis af Irinotecan "Accord" er 350 mg/m² givet som intravenøs infusion af 30-90 minutters varighed hver 3. uge (se pkt. 4.4 og 6.6).

Som kombinationsterapi (tidligere ubehandlede patienter)

Sikkerhed og effekt af Irinotecan "Accord" er vurderet i kombination med 5-fluorouracil (5FU) og folininsyre (FA) i følgende regimer (se pkt. 5.1).

* Irinotecan "Accord" + 5FU/FA hver anden uge

Den anbefalede dosis af Irinotecan "Accord" er 180 mg/m² givet hver anden uge som intravenøs infusion af 30-90 minutters varighed, efterfulgt af infusion med folininsyre og 5-fluororacil.

Med hensyn til dosering og indgivelsesmåde ved samtidig behandling med cetuximab henvises til produktinformationen for dette lægemiddel.

Sædvanligvis anvendes samme dosis af irinotecan, som blev givet ved sidste cyklus af det tidligere irinotecan behandlingsregime. Irinotecan må tidligst indgives 1 time efter afslutningen af cetuximabinfusionen.

Med hensyn til bevacizumabs dosering og indgivelsesmåde henvises til produktresuméet for bevacizumab.

Med hensyn til dosering og indgivelsesmåde ved behandling i kombination med capecitabin henvises til pkt. 5.1 og relevante punkter i produktresuméet for capecitabin.

*Dosismodifikation*

Irinotecan "Accord" bør først genadministreres, når tilstrækkelig restitution fra alle bivirkninger er opnået, dvs. opnåelse af Grad 0 eller 1 ifølge NCI-CTC gradueringen (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria), samt efter ophør af behandlings-relateret diarré.

I starten af en efterfølgende infusion skal doseringen af Irinotecan "Accord" og, hvor dette er relevant, af 5FU, nedsættes svarende til den alvorligste grad af bivirkninger set i den forrige infusionsperiode. Behandlingen bør udsættes i 1-2 uger for at give mulighed for restitution efter behandlingsrelaterede bivirkninger.

I forbindelse med følgende bivirkninger bør der foretages en dosisreduktion på 15-20 % for Irinotecan "Accord" og/eller, hvis dette er relevant, for 5FU:

* hæmatologisk toksicitet [neutropeni Grad 4, febril neutropeni (neutropeni Grad 3-4 og feber Grad 2-4), thrombocytopeni og leukopeni (Grad 4)],

* ikke-hæmatologisk toksicitet (Grad 3-4).

Anbefalinger om dosisændringer for cetuximab i kombination med irinotecan skal følges som angivet i produktresuméet for dette lægemiddel.

Der henvises til produktresuméet for bevacizumab vedr. foranstaltninger, der skal tages ved bivirkninger som følge af bevacizumab.

Ved kombination med capecitabin til patienter på 65 år og derover anbefales en reduceret initialdosis på 800 mg/m2 capecitabin 2 gange dagligt i henhold til produktresuméet for capecitabin. Der henvises endvidere til anbefalinger for dosisjusteringer ved kombinationsbehandling angivet i produktresuméet for capecitabin.

Behandlingsvarighed

Behandling med Irinotecan "Accord" bør fortsættes, indtil der indtræffer en objektiv progression af sygdommen eller en uacceptabel toksicitet.

*Særlige populationer*

Patienter med nedsat leverfunktion

Som monoterapi: Blodbilirubinkoncentrationer [op til 3 gange den øvre grænse af normalområdet (UNL)] hos patienter med WHO performance status ≤ 2 bør bestemme startdosen af Irinotecan "Accord". Hos disse patienter med hyperbilirubinæmi og protrombintid større end 50 % er clearance af irinotecan nedsat (se pkt. 5.2), og risikoen for hepatotoksicitet er derfor forøget. Derfor skal der foretages ugentlig komplet hæmatologisk differentialtælling hos denne patientgruppe.

* Hos patienter med bilirubin op til 1,5 gange ULN er den anbefalede dosis af Irinotecan "Accord" 350 mg/m².
* Hos patienter med bilirubin fra 1,5 til 3 gange ULN er den anbefalede dosis af Irinotecan "Accord" 200 mg/m².
* Patienter med bilirubin mere end 3 gange ULN bør ikke behandles med Irinotecan "Accord" (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der er ingen tilgængelige data vedrørende patienter med nedsat leverfunktion behandlet med Irinotecan "Accord" i kombinationsbehandling.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Irinotecan "Accord" er ikke anbefalet til patienter med nedsat nyrefunktion, da der ikke er udført undersøgelser i denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

Ældre

Der er ikke udført specifikke farmakokinetiske undersøgelser hos ældre. Imidlertid bør dosis vælges omhyggeligt i denne patientgruppe under hensyntagen til den hyppigere forekomst af nedsatte biologiske funktioner. Denne patientgruppe kræver mere omhyggelig overvågning (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Irinotecans sikkerhed og virkning hos børn er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

Irinotecan koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er cytotoksisk. For oplysninger om fortynding, og særlige forholdsregler for bortskaffelse og anden håndtering, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Kronisk inflammatorisk tarmsygdom og/eller tarmobstruktion (se pkt. 4.4).
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Amning (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Bilirubin >3 gange den øvre værdi af normalområdet (se pkt. 4.4).
* Alvorlig knoglemarvsinsuffiens.
* WHO Performance Status >2.
* Samtidig brug af perikon (se pkt. 4.5).
* Levende, svækkede vacciner (se pkt. 4.5).

For yderligere kontraindikationer for cetuximab eller bevacizumab eller capecitabin henvises til produktresuméet for disse lægemidler.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Anvendelse af Irinotecan "Accord" bør kun finde sted på afdelinger med særlig erfaring i administration af cytostatika og bør kun indgives under supervision af en læge, som er kvalificeret til at ordinere cytostatika.

I betragtning af bivirkningernes karakter og incidens skal Irinotecan "Accord" kun ordineres til nedenstående patientgrupper efter nøje overvejelse af de forventede behandlingsfordele i forhold til mulige behandlingsrisici:

* Patienter med risikofaktorer. Specielt patienter med en WHO Performance Status = 2.
* I de få sjældne tilfælde, hvor patienten skønnes ikke at være i stand til at følge retningslinjerne for behandling af bivirkninger (behov for øjeblikkelig påbegyndelse af obstiperende langtidsterapi samtidig med rigelig væske ved indtræden af sent indtrædende diarré). Det anbefales, at hospitalet observerer disse patienter nøje.

Når Irinotecan "Accord" administreres i monoterapi, ordineres det normalt med behandling hver 3. uge. Det kan imidlertid overvejes at anvende et regime med behandling hver uge (se pkt. 5) hos patienter, som kræver en tættere opfølgning, eller som har en særlig risiko for svær neutropeni.

Sent indsættende diarré

Patienter skal gøres opmærksomme på risikoen for sent indsættende diarré, der kan opstå senere end 24 timer efter administration af Irinotecan "Accord" og på ethvert tidspunkt inden næste behandling. I monoterapi var mediantiden for start af den første flydende afføring på 5 dage efter Irinotecan "Accord"-infusionen. Patienter skal hurtigst muligt informere den behandlende læge, hvis denne diarrétype opstår, og omgående starte passende behandling.

Patienter, som har øget risiko for diarré, er patienter, som tidligere har fået abdominal/bækken-strålebehandling, patienter med hyperleukocytose ved behandlingens start, patienter med performance status ≥ 2 samt kvindelige patienter. Diarré kan blive livstruende, hvis korrekt behandling ikke påbegyndes, specielt hvis patienten samtidig har neutropeni.

Så snart den første flydende afføring opstår, skal patienten indtage store mængder væske indeholdende elektrolytter, og sufficient obstiperende behandling skal straks påbegyndes. Denne obstiperende behandling skal ordineres af den afdeling, hvor Irinotecan "Accord" er blevet administreret. Ved udskrivning fra hospitalet skal de ordinerede lægemidler udleveres til patienten, så den obstiperende behandling kan påbegyndes, så snart diarréen opstår. Patienter skal desuden informere den behandlende læge eller afdeling, når/hvis diarré opstår.

Den aktuelle anbefalede obstiperende behandling består af høje doser af loperamid (4 mg som første dosis og derefter 2 mg hver 2. time). Denne behandling bør fortsætte i 12 timer efter den sidste flydende afføring, og behandlingen bør ikke ændres. Loperamid må under ingen omstændigheder administreres i mere end 48 timer i træk i denne dosering på grund af risikoen for paralytisk ileus, og skal gives i mindst 12 timer.

Når der samtidig med diarréen opstår alvorlig neutropeni (neutrofil tal <500 celler/mm³), skal der gives profylaktisk bredspektret antibiotika i tilslutning til den obstiperende behandling.

I tilslutning til antibiotikabehandling anbefales det i følgende tilfælde at indlægge patienten for at kontrollere diarréen:

* diarréen er forbundet med feber,
* alvorlig diarré (der kræver intravenøs hydrering),
* diarré, der varer i mere end 48 timer efter påbegyndelse af højdosis loperamid­behandling.

Loperamid bør ikke gives profylaktisk, selv ikke hvor patienten har haft sent indsættende diarré i de tidligere behandlingscykler.

Hos patienter, som har haft svær diarré, anbefales en dosisreduktion i de efterfølgende behandlingscykler (se pkt. 4.2).

Hæmatologi

I kliniske undersøgelser har hyppigheden af ​​NCI CTC Grad 3 og 4 neutropeni været signifikant højere hos patienter, der tidligere fik bækken/abdominal-strålebehandling end hos dem, der ikke havde modtaget en sådan strålebehandling. Patienter med total serum-bilirubin på 0,01 mg/ml eller højere ved baseline havde også en signifikant højere risiko for at få Grad 3 eller 4 neutropeni efter første behandling end dem med bilirubin-niveauer lavere end 0,01 mg/ml.

Ugentlig komplet hæmatologisk differentialtælling anbefales under behandlingen med Irinotecan "Accord". Patienterne skal informeres om risikoen for neutropeni og betydningen af feber. Febril neutropeni (temperaturer >38 °C og neutrofiltal på ≤1.000 celler/mm³) skal omgående behandles under indlæggelse med bredspektrede intravenøse antibiotika.

Hos patienter, der har haft alvorlige hæmatologiske bivirkninger, anbefales en reduceret dosis i den efterfølgende behandling (se pkt. 4.2).

Der er øget risiko for infektioner og hæmatologisk toksicitet hos patienter med svær diarré. Hos patienter med svær diarré, skal der foretages komplet hæmatologisk differential­tælling.

Nedsat leverfunktion

Leverfunktionsundersøgelser skal udføres før behandlingens påbegyndelse og før hver behandlingscyklus.

Der skal fortages ugentlig komplet hæmatologisk differentialtælling hos patienter med bilirubin fra 1,5-3 gange ULN på grund af nedsat clearance af irinotecan (se pkt. 5.2) og dermed forøget risiko for hæmotoksicitet hos denne patient-gruppe. Se pkt. 4.3 for patienter med bilirubin >3 gange ULN.

Kvalme og opkastning

Profylaktisk behandling med antiemetika anbefales forud for hver behandling med Irinotecan "Accord". Kvalme og opkastning er observeret hyppigt. Patienter med opkastning associeret med sent indsættende diarré bør indlægges så hurtigt som muligt med henblik på behandling.

Akut kolinergt syndrom

Hvis der opstår akut kolinergt syndrom (defineret som tidligt indsættende diarré og visse andre symptomer, såsom svedudbrud, abdominalkramper, myosis og spytsekretion), bør der gives atropinsulfat (0,25 mg subkutant), medmindre dette er klinisk kontraindiceret (se pkt. 4.8).

Disse symptomer, der kan observeres under eller kort efter infusion af irinotecan, menes at være relateret til anticholinesteraseaktivitet af irinotecan stamforbindelsen, og forventes at forekomme hyppigere med højere irinotecan-doser.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med astma. Hos patienter med tidligere akut eller alvorligt kolinergt syndrom, anbefales det at give atropinsulfat profylaktisk i forbindelse med efterfølgende administration af Irinotecan "Accord".

Respiratoriske lidelser

Interstitiel lungesygdom, der er repræsenteret ved lungeinfiltrat, er ikke almindeligt forekommende under behandling med irinotecan. Interstitiel lungesygdom kan have dødelig udgang. Risikofaktorer, der muligvis er relateret til udviklingen af interstitiel lungesygdom, omfatter anvendelsen af pneumotoksiske lægemidler, strålebehandling og kolonistimulerende faktorer. Patienter med risikofaktorer bør overvåges nøje for respiratoriske symptomer inden og under behandlingen med irinotecan.

Ekstravasation

Selvom irinotecan ikke er en kendt vesicant, skal man sørge for at undgå ekstravasation og infusionsstedet bør overvåges for tegn på inflammation. Skulle der opstå ekstravasation, anbefales skylning af stedet og anvendelse af ​​is.

Ældre

På grund af øget hyppighed af nedsatte biologiske funktioner, specielt leverfunktionen, hos ældre patienter, bør der udvises forsigtighed ved dosering af Irinotecan "Accord" i denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

Kronisk inflammatorisk tarmsygdom og/eller tarmobstruktion

Patienter må ikke behandles med Irinotecan "Accord", før normal tarmpassage er opnået (se pkt. 4.3).

Nyrefunktion

Der er observeret stigninger i serumkreatinin eller urinkvælstof. Der har været tilfælde af akut nyresvigt. Disse hændelser er generelt blevet tilskrevet infektionskomplikationer eller dehydrering i forbindelse med kvalme, opkastning eller diarré. Der er også rapporteret om sjældne tilfælde af nedsat nyrefunktion på grund af tumorlysesyndrom.

Strålebehandling

Patienter, der tidligere har modtaget bækken-/abdominalbestråling har øget risiko for myelosuppression efter administration af irinotecan. Læger bør udvise forsigtighed ved behandling af patienter med omfattende forudgående bestråling (f.eks. > 25 % af knoglemarv bestrålet og inden for 6 uger før behandlingsstart med irinotecan). Dosisjustering kan være gældende for denne population (se pkt. 4.2).

Hjerte

Der er observeret hændelser med myokardieiskæmi efter irinotecanbehandling overvejende hos patienter med underliggende hjertesygdom, andre kendte risikofaktorer for hjertesygdom, eller tidligere cytotoksisk kemoterapi (se pkt. 4.8).

Derfor bør patienter med kendte risikofaktorer overvåges nøje, og der bør træffes foranstaltninger for at forsøge at minimere samtlige påvirkelige risikofaktorer (såsom rygning, hypertension og hyperlipidæmi).

Vaskulære sygdomme

Irinotecan er sjældent forbundet med tromboemboliske hændelser (lungeemboli, venøs trombose og arteriel tromboemboli) hos patienter med flere risikofaktorer ud over den underliggende neoplasma.

Patienter med reduceret UGT1A-aktivitet

Patienter med ringe UGT1A1-metaboliseringsevne, såsom patienter med Gilberts syndrom (dvs. homozygote for UGT1A1\*28 eller \*6 varianter), har øget risiko for svær neutropeni og diarré efter behandling med irinotecan. Denne risiko øges med irinotecan-dosisniveauet. Selvom en præcis dosisreduktion i startdosis ikke er blevet fastlagt, bør en reduceret startdosis af irinotecan overvejes til patienter med ringe UGT1A1-metaboliseringsevne, især patienter, som får doser >180 mg/m² eller skrøbelige patienter. Der bør tages hensyn til gældende kliniske retningslinjer for dosisanbefalinger til denne patientpopulation. Efterfølgende doser kan øges baseret på individuel patienttolerance over for behandling. UGT1A1-genotypebestemmelse kan bruges til at identificere patienter med øget risiko for svær neutropeni og diarré, men den kliniske nytte af genotypebestemmelse før behandling er usikker, da UGT1A1-polymorfi ikke tager højde for al toksiciteten fra irinotecanbehandling (se pkt. 5.2).

Andre

Sjældne tilfælde af nyreinsufficiens, hypotension eller kredsløbssvigt er observeret hos patienter, der har været dehydreret i forbindelse med diarré og/eller opkastning eller sepsis.

Irinotecanbehandling sammen med en kraftig CYP3A4-hæmmer (f.eks. ketoconazol) eller CYP3A4-inducer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, apalutamid) kan ændre irinotecans metabolisme og bør derfor undgås (se pkt. 4.5).

Prævention hos kvinder i den fødedygtige alder/mænd:

På grund af potentialet for genotoksicitet, skal fertile kvindelige patienter rådgives om at benytte højeffektiv prævention under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste dosis irinotecan.

På grund af potentialet for genotoksicitet, skal mandlige patienter med fertile kvindelige partnere rådgives om at benytte effektiv prævention under behandlingen og i 3 måneder efter den sidste dosis irinotecan (se pkt. 4.6).

Amning

På grund af risikoen for bivirkninger hos ammende spædbørn, skal amning seponeres under behandlingen med Irinotecan "Accord" (se pkt. 4.3 og 4.6).

Hjælpestoffer:

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (se pkt. 2). Sorbitol er en kilde til fruktose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans medmindre det er strengt nødvendigt.

Babyer og småbørn (under 2 år) kan have hereditær fructoseintolerans (HFI) uden at være diagnosticeret for det. Lægemidler (indeholdende sorbitol/fructose) givet intravenøst ​​kan være livstruende og være kontraindicerede for denne population, og bør ikke administreres, medmindre der er et overvældende klinisk behov, og der ikke findes andet alternativ.

Detaljeret anamnese med henblik på symptomer på HFI skal foretages, før patienten kan anvende lægemidlet.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig brug kontraindiceret

*Perikon*: Fald i plasmaniveau af irinotecans aktive metabolit, SN-38. I en mindre farmakokinetisk undersøgelse (n=5), hvor der blev indgivet 350 mg/m2 irinotecan sammen med perikon (*Hypericum perforatum*) 900 mg, blev der observeret et fald på 42 % i plasmakoncentrationen for den aktive irinotecan metabolit, SN-38. Perikon bør derfor ikke administreres med irinotecan (se pkt. 4.3).

*Levende, svækkede vacciner (f.eks. vaccine mod gul feber):* Risiko for generaliseret reaktion af vacciner, kan være fatal. Samtidig brug er kontraindiceret under behandling med irinotecan og i 6 måneder efter endt kemoterapi. Døde eller inaktive vacciner kan administreres; dog kan responset af sådanne vacciner være formindsket.

Samtidig brug frarådes (se pkt. 4.4)

Samtidig brug af irinotecan med en stærk hæmmer eller inducer af cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) kan ændre metabolismen af irinotecan og bør undgås (se pkt. 4.4).

*Stærke CYP3A4 og/eller UGT1A1 inducerende lægemidler:* (fx. rifampicin, cabamazepin, phenobarbital,phenytoin eller apalutamid):

Risiko for nedsat eksponering af irinotecan, SN-38 og SN-38 glucuronid og nedsatte pharmakodynamiske effekter. En række forsøg har vist at samtidig administration med CYP3A4-inducerede antiepileptiske lægemidler fører til nedsat eksponering af irinotecan, SN-38 og SN-38 glucuronid og nedsatte pharmakodynamiske virkning. Virkningen af disse antiepilepiske lægemidler blev påvist af et fald i AUC af SN-38 og SN38G med 50 % eller mere. Ud over induktion af CYP3A4 enzymer kan øget glucoronidering og øget udskillelse af galde spille en rolle i den nedsatte eksponering af irinotecan og dens metabolitter. Yderligere med phenytoin: Risiko for forværring af kramper som følge af fald i den fordøjelsesmæssige absorption af phenytoin, forårsaget af cytotoksiske lægemidler.

*Stærke CYP3A4 hæmmere:* (fx. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, proteasehæmmere, clarithromycin, erythromycin, telithromycin):

Et forsøg har vist, at samtidig indgift af ketoconazol førte til et fald i AUC for APC på 87 % og til en stigning i AUC for SN-38 på 109 % sammenlignet med indgift af irinotecan alene.

*UGT1A1 hæmmere:* (fx. atazanvir, ketoconazol, regorafenib)

Risiko for øget systemiske eksponering for SN-38, den aktive metabolit af irinotecan. Lægen bør tage dette med i overvejelserne, når samtidig indgift af disse to lægemidler er uundgåelig.

*Andre CYP3A4 hæmmere:* (fx crizotinib, idelalisib)

Risiko for øget toksicitet af irinotecan grundet et fald i irinotecans metabolisme af crizotinib eller idelalisib

Forsigtighed ved brug

*Vitamin K antagonister:* Øget risiko for hæmoragi og trombotiske hændelser hos patienter med tumorsygdomme. Hvis der er indikation for vitamin K antagonist, så påkræves øget hyppighed i monitoreringen af INR (International Normalised Ratio).

Samtidig anvendelse, som bør overvejes

*Immundepressiva (fx ciclosporin, tacrolimus):* Omfattende immunosuppression med risiko for lymfeproliferation.

*Neuromuskulær-blokerende stoffer*: Interaktion mellem irinotecan og neuromuskulære blokkere kan ikke udelukkes. Da irinotecan har antikolinesterase-aktivitet, kan lægemidler med antikolinesterase aktivitet forlænge den neuromuskulære blokerende effekt af suxamethonium, og den neuromuskulære blokade af ikke-depolarisende lægemidler kan antagoniseres.

Andre kombinationer

*5-fluorouracil/folinsyre:* Samtidig indgift af 5-fluorouracil/folinsyre i kombinationsbehandling ændrer ikke irinotecans farmakokinetik.

*Bevacizumab:* Resultaterne fra et specifikt forsøg med lægemiddelinteraktion viste ingen signifikant effekt af bevacizumab på irinotecans farmakokinetik og dets aktive metabolit SN-38. Dette udelukker dog ikke muligheden for øget toksicitet på grund af de farmakologiske egenskaber.

*Cetuximab:* Der er ingen evidens for at irinotecans sikkerhedsprofil påvirkes af cetuximab eller *vice versa.*

*Antineoplastiske midler (herunder flucytosin som et prodrug til 5-fluorouracil)*

Bivirkninger ved irinotecan, som f.eks. myelosuppression, kan forværres af andre antineoplastiske midler, der har en tilsvarende bivirkningsprofil.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Prævention

På grund af potentialet for genotoksicitet, skal fertile kvindelige patienter rådgives om at benytte højeffektiv prævention under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste dosis irinotecan (se pkt. 4.4).

På grund af potentialet for genotoksicitet, skal mandlige patienter med fertile kvindelige partnere rådgives om at benytte effektiv prævention under behandlingen og i 3 måneder efter den sidste dosis irinotecan (se pkt. 4.4).

Graviditet

Der foreligger begrænset data om anvendelse af irinotecan til gravide kvinder. Irinotecan har vist sig at være embryotoksisk og teratogent hos dyr (se pkt. 5.3). Baseret på resultater fra dyrestudier og irinotecans virkningsmekanisme, bør irinotecan derfor ikke anvendes under graviditet medmindre det er klart nødvendigt.

Kvinder i den fødedygtige alder bør ikke startes med irinotecan, før graviditet er udelukket. Graviditet bør undgås hvis en af partnerne modtager irinotecan.

Amning

De tilgængelige data er begrænsede, men tyder på, at irinotecan og dets metabolit udskilles i human modermælk. Som følge af den potentielle risiko for bivirkninger hos det ammede barn, bør amning derfor ophøre, så længe der behandles med irinotecan (se pkt. 4.3 og 4.4).

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende irinotecans indvirkning på fertiliteten hos mennesker. Hos forsøgsdyr er der dokumenteret skadelige virkninger af irinotecan på fertiliteten hos afkommet (se pkt. 5.3). **Inden påbegyndelse af Irinotecan "Accord" skal det overvejes at rådgive patienten om præservering af kønsceller.**

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Irinotecan "Accord" har en moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Patienterne skal advares om risiko for svimmelhed eller synsforstyrrelser, som kan opstå indtil 24 timer efter administration af Irinotecan "Accord", og det tilrådes at undlade at køre bil og betjene maskiner, hvis disse symptomer opstår.

**4.8 Bivirkninger**

Kliniske undersøgelser

Bivirkningsdata er blevet grundigt indsamlet fra studier i metastatisk colorectal cancer; hyppigheder er præsenteret herunder. Bivirkninger for andre indikationer forventes at være tilsvarende dem, som ses for kolorektalkræft.

Irinotecans mest almindelige (≥ 1/10) dosisbegrænsende bivirkninger er sent indsættende diarré (der forekommer mere end 24 timer efter indgift) og blodsygdomme, herunder neutropeni, anæmi og trombocytopeni.

Neutropeni er en dosisbegrænsende toksisk virkning. Neutropeni var reversibel og ikke kumulativ. Mediantiden til nadir var 8 dage uanset om behandlingen gives som mono- eller kombinationsterapi.

Svær forbigående akut kolinergt syndrom blev observeret som meget almindelig bivirkning. De vigtigste symptomer blev defineret som tidligt indsættende diarré og forskellige andre symptomer såsom mavesmerter, svedtendens, myosis og spytflåd, der opstod under eller inden for de første 24 timer efter infusion af irinotecan. Disse symptomer forsvinder efter atropinadministration (se pkt. 4.4).

Monoterapi

Følgende bivirkninger med mulig eller sandsynlig relation til administration af irinotecan er rapporteret hos 765 patienter ved den anbefalede dosis på 350 mg/m2 i monoterapi. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Hyppighed er defineret som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Bivirkninger rapporteret med irinotecan ved monoterapi (350 mg/m2 hver 3. uge) | | |
| MedDRA systemorganklasse | Frekvens | Bivirkninger |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | Almindelig | Infektion |
| *Blod- og lymfesystem* | Meget almindelig | Neutropeni, anæmi |
| Almindelig | Trombocytopeni, febril neutropeni |
| *Metabolisme og ernæring* | Meget almindelig | Nedsat appetit |
| *Nervesystemet* | Meget almindelig | Kolinergt syndrom |
| *Mave-tarm-kanalen* | Meget almindelig | Diarré, opkast, kvalme, mavesmerter |
| Almindelig | Forstoppelse |
| *Hud og subkutane væv* | Meget almindelig | Alopeci (reversibel) |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Meget almindelig | Slimhindeinflammation, pyreksi, asteni |
| *Undersøgelser* | Almindelig | Blodkreatinin øget, transaminaser øget (ALAT og ASAT), bilirubin i blodet øget, alkalisk fosfatase i blodet øget |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger (monoterapi)

*Alvorlig diarré* blev observeret hos 20 % af patienterne, der fulgte anbefalinger for kontrol af diarréen. Af de evaluerbare cykler opstår der alvorlig diarré hos 14 %. Mediantiden for start af den første flydende afføring var på dag 5 efter irinotecan-infusionen.

*Kvalme og opkastning* var alvorlig hos ca. 10 % af patienterne, der blev behandlet med antiemetika.

*Forstoppelse* er blevet observeret hos mindre end 10 % af patienterne.

*Neutropeni*blev observeret hos 78,7 % af patienterne, og var alvorlig (neutrofiltal < 500 celler/mm3) hos 22,6 % af patienterne. Af de evaluerede cykler, havde 18 % et neutrofiltal på under 1.000 celler/mm³ inklusiv 7,6 % med et neutrofiltal <500 celler/mm³). Fuldstændig restitution opnåedes normalt på 22. dagen.

*Febril neutropeni* blev rapporteret hos 6,2 % af patienterne og i 1,7 % af cyklerne.

Infektioner forekom hos ca. 10,3 % af patienterne (2,5 % af cyklerne) og var associeret med alvorlig neutropeni hos ca. 5,3 % af patienterne (1,1 % af cykler) og havde dødelig udgang i to tilfælde.

*Anæmi* blev rapporteret hos ca. 58,7 % af patienterne (8 % med hæmoglobin <8 g/dl og 0,9 % med hæmoglobin <6,5 g/dl).

*Trombocytopeni*(<100.000 celler/m3) blev observeret hos 7,4 % af patienterne og 1,8 % af cyklerne med 0,9 % blodpladetal ≤50,000 celler/mm3 og 0,2 % af cyklerne. Næsten alle patienterne var restituerede på dag 22.

*Akut kolinergt syndrom*

Svært forbigående akut kolinergt syndrom blev observeret hos 9 % af patienterne behandlet i monoterapi.

*Asteni*var alvorlig hos mindre end 10 % af patienterne behandlet i monoterapi. Den kausale sammenhæng med irinotecan er ikke klart fastlagt. Pyreksi uden infektion og uden samtidig alvorlig neutropeni opstod hos 12 % af patienterne i monoterapi.

*Laboratorieundersøgelser*

I monoterapi er forbigående, milde til moderate stigninger i serumværdier for transaminase, alkalisk fosfatase eller bilirubin observeret hos henholdsvis 9,2 %, 8,1 % og 1,8 % af patienterne uden fremskredne levermetastaser.

Forbigående og milde til moderate stigninger i serumværdier for kreatinin er rapporteret hos 7,3 % af patienterne.

*Kombinationsterapi*

Bivirkninger beskrevet i dette afsnit gælder kun for irinotecan. Der foreligger ikke bevis for, at sikkerhedsprofilen for irinotecan påvirkes af cetuximab eller *vice versa*. I kombination med cetuximab svarede de yderligere rapporterede bivirkninger til dem, der kunne forventes ved behandling med cetuximab (f.eks. acneiform dermatitis 88 %). Med hensyn til bivirkninger for irinotecan i kombination med cetuximab, henvises også til deres respektive produktresumé.

Bivirkninger rapporteret hos patienter i behandling med capecitabin i kombination med irinotecan omfatter ud over dem, der ses ved capecitabin monoterapi eller som ses hyppigere sammenlignet med capecitabin monoterapi omfatter: *Meget almindelig, alle grader bivirkninger:* Trombose/embolisme. *Almindelig, alle grader bivirkninger:* Overfølsomhedsreaktioner, myokardieiskæmi/infarkt. *Almindelig, Grad 3-4 bivirkninger:* Febril neutropeni. For fyldestgørende information om bivirkninger for capecitabin henvises til produktresuméet for capecitabin.

Grad 3-4 bivirkninger rapporteret hos patienter i behandling med capecitabin i kombination med irinotecan og bevacizumab omfatter ud over dem, der ses ved capecitabin monoterapi eller som ses hyppigere sammenlignet med capecitabin monoterapi omfatter: *Almindelig, Grad 3-4 bivirkninger:* Neutropeni, trombose/embolisme, hypertension, iskæmisk hjertesygdom/infarkt. For fyldestgørende information om bivirkninger for capecitabin og bevacizumab henvises til produktresuméet for capecitabin og bevacizumab.

Grad 3 hypertension var den vigtigste betydelige risiko, der var involveret ved tilføjelse af bevacizumab til bolus irinotecan/5-FU/FA.

Derudover var der en lille stigning i Grad 3/4 kemoterapi-bivirkningerne diarré og leukopeni med dette regime sammenlignet med patienter, der fik bolus irinotecan/5-FU/FA alene. For øvrig information om bivirkninger i kombination med bevacizumab henvises til produktresuméet for bevacizumab.

Irinotecan er blevet undersøgt i kombination med 5-FU og FA for metastatisk kolorektal cancer. Sikkerhedsdata for bivirkninger fra kliniske undersøgelser viser meget almindeligt observeret NCI Grad 3 eller 4, mulige eller sandsynlige bivirkninger, der relaterer til blod og lymfesystem, gastrointestinale lidelser, og hud og subkutane væv for MedDRA systemorganklasser.

Følgende bivirkninger med mulig eller sandsynlig relation til administration af irinotecan er blevet rapporteret fra 145 patienter behandlet med irinotecan i kombination med 5FU/FA i hver 2. uge ved den anbefalede dosis på 180 mg/m².

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Bivirkninger rapporteret med irinotecan ved kombinationsterapi (180 mg/m2 hver 2. uge) | | |
| MedDRA systemorganklasse | Frekvens | Bivirkninger |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | Almindelig | Infektion |
| *Blod- og lymfesystem* | Meget almindelig | Thrombocytopeni, neutropeni, anæmi |
| Almindelig | Febril neutropeni |
| *Metabolisme og ernæring* | Meget almindelig | Nedsat appetit |
| *Nervesystemet* | Meget almindelig | Kolinergt syndrom |
| *Mave-tarmkanalen* | Meget almindelig | Diarré, opkastning, kvalme |
| Almindelig | Abdominale smerter, forstoppelse |
| *Undersøgelser* | Meget almindelig | Stigning i transaminaser (AST og ALT), stigning i bilirubin i blodet, stigning i serumalkalisk fosfatase |
| *Hud og subkutane væv* | Meget almindelig | Alopeci (reversibel) |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Meget almindelig | Slimhindeinflammation, asteni |
| Almindelig | Pyreksi |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger (kombinationsterapi)

*Alvorlig diarré* blev observeret hos 13,1 % af patienterne, der følger anbefalingerne for kontrol af diarréen. Af de evaluerbare cykler opstår der alvorlig diarré hos 3,9 %.

Der ses en lavere incidens af alvorlig *kvalme og opkastning* (hos henholdsvis 2,1 % og 2,8 % af patienterne).

*Forstoppelse* relateret til irinotecan og loperamid er blevet observeret hos 3,4% af patienterne.

*Neutropeni*blev observeret hos 82,5 % af patienterne, og var alvorlig (neutrofiltal < 500 celler/mm3) hos 9,8 % af patienterne. Af de evaluerede cykler, havde 67,3 % et neutrofiltal på under 1,000 celler/mm³ inkluderet 2,7 % med et neutrofiltal <500 celler/mm³). Fuldstændig restitution opnåedes normalt inden for 7-8 dage.

*Febril neutropeni* blev rapporteret hos 3,4 % af patienterne og i 0,9 % af cyklerne.

Infektioner forekom hos ca. 2 % af patienterne (0,5 % af cyklerne) og var associeret med alvorlig neutropeni hos ca. 2,1 % af patienterne (0,5 % af cykler) og havde dødelig udgang i et tilfælde.

*Anæmi*blev rapporteret hos ca. 97,2 % af patienterne (2,1 % med hæmoglobin <8 g/dl).

*Trombocytopeni*(<100.000 celler/mm3) blev observeret hos 32,6 % af patienterne og 21,8 % af cyklusserne. Ingen alvorlig trombocytopeni (<50.000 celler/mm3) er blevet observeret.

*Akut kolinergt syndrom*

Svært forbigående akut kolinergt syndrom blev observeret hos 1,4 % af patienterne behandlet i kombinationsterapi.

*Asteni*var alvorlig hos 6,2 % af patienterne behandlet i kombinationsterapi. Den kausale sammenhæng med irinotecan er ikke klart fastlagt.

*Pyreksi uden infektion* og uden samtidig alvorlig neutropeni opstod hos 6,2 % af patienterne i kombinationsterapi.

*Laboratorieundersøgelser*

Forbigående serumniveauer (Grad 1 og 2) af enten SGOT, SGPT, alkalisk fosfatase eller bilirubin er observeret hos henholdsvis 15 %, 11 %, 11 % og 10 % af patienterne, skønt der ikke var observeret fremskredne levermetastaser. Forbigående Grad 3 blev observeret hos henholdsvis 0 %, 0 %, 0 % og 1 % af patienterne. Ingen Grad 4 blev observeret.

Stigninger i amylase og/eller lipase er meget sjældent rapporteret.

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af hypokaliæmi og hyponatriæmi, oftest relateret til diarré og opkastning.

**ANDRE BIVIRKNINGER, DER ER INDBERETTET I KLINISKE FORSØG MED UGENTLIG BEHANDLING MED IRINOTECAN**

Følgende yderligere lægemiddelrelaterede bivirkninger er indberettet i kliniske forsøg med irinotecan: smerte, sepsis, anorektale lidelser, candidainfektion i mave-tarm-kanalen, hypomagnesiæmi, udslæt, hudsymptomer, gangforstyrrelser, forvirring, hovedpine, synkope, rødmen, bradykardi, urinvejsinfektion, brystsmerter, forhøjet gamma-glutamyltransferase, extravasation og tumorlysesyndrom, hjerte-kar-sygdomme (angina pectoris, hjertestop, myokardieinfarkt, myokardieiskæmi, perifer vaskulær sygdom, vaskulære lidelser), og tromboemboliske komplikationer (arteriel trombose, cerebralt infarkt, cerebrovaskulære hændelser, dyb venetrombose, perifer emboli, lungeemboli, thromboflebitis, trombose og pludselig død) (se pkt. 4.4).

**OVERVÅGNING EFTER MARKEDSFØRING**

Hyppigheder fra overvågning efter markedsføring er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA Systemorganklasse** | **Foretrukket term** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Pseudomembranøs colitis som er dokumenteret til at være bakteriel *(clostridium difficile)* |
| Sepsis |
| Fungale infektioner\* |
| Virale infektioner† |
| Blod and lymfesystem | Thrombocytopeni med thrombocytantistoffer |
| Immunsystemet | Overfølsomhed |
| Anafylaktisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring | Dehydrering (grundet diarré og opkastning) |
| Hypovolæmi |
| Nervesystemet | Forbigående talebesvær og i nogle tilfælde var dette observeret under et cholinergt syndrom eller kort efter infusion af irinotecan |
| Paræstesi |
| Ufrivillige muskelsammentrækninger |
| Hjerte | Hypertension (under og efter infusion) |
| Hjertesvigt ‡ |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension‡ |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Interstitiel lungesygdom, der viser sig som lungeinfiltrater, er ikke almindelig under irinotecanbehandling. Der er indberettet tidlige tegn såsom dyspnø (se pkt. 4.4) |
| Dyspnø (se pkt. 4.4) |
| Hikke |
| Mave-tarm-kanalen | Intestinal obstruktion |
| Ileus: der er indberettet tilfælde af ileus uden nogen forudgående colitis |
| Megacolon |
| Gastrointestinal blødning |
| Colitis, i nogle tilfælde var colitis kompliceret af ulceration, blødning, ileus eller infektion |
| Typhlitis |
| Iskæmisk colitis |
| Colitis ulcerosa |
| Symptomatisk eller asymptomatisk forhøjet bugspytkirtelenzymer |
| Tarmperforation |
| Lever og galdeveje | Steatohepatitis |
| Hepatisk steatose |
| Hud og subkutane væv | Hudreaktion |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Kramper |
| Nyrer og urinveje | Nedsat nyrefunktion og akut nyresvigt generelt hos patienter, som er blevet inficereret og/eller har væskemangel grundet svær gastrointestinal toksicitet‡ |
| Nyreinsufficiens‡ |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Reaktioner ved infusionsstedet |
| Undersøgelser | Forhøjet amylase |
| Forøget lipase |
| Hypokaliæmi |
| Hyponatriæmi mest relateret til diarré og opkast |
| Forøgede transaminaser (f.eks. ASAT og ALAT) er blevet indberettet meget sjældent, hvor der ikke er progressive levermetastaser |

\*F.eks. Pneumocystis jiroveci pneumoni, bronkopulmonal aspergillose, systemtisk candida

† F.eks. Herpes zoster, influenza, hepatitis B reaktivering, cytomegalovirus colitis

‡Sjældne tilfælde af nyreinsufficiens, hypotension eller hjertesvigt er blevet observeret hos patienter, som har oplevet episoder med dehydrering associeret med diarré og/eller opkastning eller sepsis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der har været rapporteret tilfælde af overdosering i doser op til ca. 2 gange den anbefalede dosis, hvilket kan være fatalt. De mest signifikante bivirkninger, der er rapporteret, har været svær neutropeni og svær diarré.

Håndtering

Der findes ingen kendt antidot for Irinotecan "Accord". Maksimal understøttende behandling bør iværksættes for at undgå dehydrering på grund af diarré og for at behandle eventuelle infektionskomplikationer.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, topoisomerase I-hæmmer. ATC-kode: L01CE02.

Virkningsmekanisme

*Forsøgsdata*

Irinotecan er et semisyntetisk derivat af camptothecin. Det er et antineoplastisk stof, der reagerer som en specifik hæmmer af DNA-topoisomerase I. Det metaboliseres af carboxylesterase i de fleste væv til SN-38, som har vist sig mere aktivt end irinotecan i oprenset topoisomerase I og mere cytotoksisk end irinotecan over for flere murine og humane tumorcellelinjer. Hæmning af DNA-topoisomerase I med irinotecan eller SN-38 fremkalder enkeltstrengede DNA-brud, der blokerer replikationsgaflen, og således er årsag til stoffets cytotoksiske effekt. Denne cytotoksiske aktivitet er tidsafhængig og specifik for cellecyklussens S-fase.

Det er påvist *in vitro*, at irinotecan og SN-38 ikke signifikant genkendes af P-glykoproteinet MDR, og irinotecan udviser cytotoksisk aktivitet over for doxorubicin- og vinblastin-resistente cellelinjer.

Desuden har irinotecan bred antitumoraktivitet *in vivo* overfor murine tumormodeller (P03 duktalt pancreas-adenocarcinom, MA16/C adenocarcinoma mammae, C38 og C51 adenocarcinoma coli) og mod humane xenografts (Co-4 adenocarcinoma coli, Mx-l adenocarcinoma mammae, ST-15 og SC-16 adenocarcinoma ventriculi). Irinotecan er også aktivt mod tumorer, der udtrykker P-glykoproteinet MDR (vincristin- og doxorubicin-resistente P388 leukæmier).

Foruden irinotecans antitumoraktivitet er den mest relevante farmakologiske effekt af irinotecan dets hæmning af acetylcholinesterase.

*Kliniske data*

I kombinationsterapi ved førstevalgsbehandling af metastatisk colorektal carcinoma

*I kombinationsterapi med folininsyre og 5-fluorouracil*

I en fase III-undersøgelse indgik 385 tidligere ubehandlede patienter med metastaserende colorectal cancer, der fik behandling enten hver 2. uge (se 4.2) eller ugentligt. I regimet med behandling hver 2. uge blev der på dag 1 givet en dosis irinotecan på 180 mg/m2 efterfulgt af en infusion med folininsyre (200 mg/m2 givet som en 2-timers intravenøs infusion) og 5-fluorouracil (400 mg/m2 som en intravenøs bolus, efterfulgt af 600 mg/m2 som en 22-timers intravenøs infusion). På dag 2 blev der givet folininsyre og 5-fluorouracil med samme doser og intervaller. I det ugentlige regime blev der givet irinotecan med en dosis på 80 mg/m2 efterfulgt af en infusion med folininsyre (500 mg/m2 som en 2-timers intravenøs infusion) og derefter af 5-fluorouracil (2.300 mg/m2 som en 24-timers intravenøs infusion) i 6 uger.

Effekten af irinotecan ved kombinationsbehandling med de to ovennævnte regimer blev vurderet hos 198 behandlede patienter:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Kombinerede regimer (n=198) | | Behandling hver uge (n=50) | | Behandling hver 2. uge (n=148) | |
|  | Irinotecan  +5FU/FA | 5FU/FA | Irinotecan  +5FU/FA | 5FU/FA | Irinotecan  +5FU/FA | 5FU/FA |
| Responsrate (%) | 40,8\* | 23,1\* | 51,2\* | 28,6\* | 37,5\* | 21,6\* |
| p-værdi | p<0,001 | | p=0,045 | | p=0,005 | |
| Mediantid til progression (måneder) | 6,7 | 4,4 | 7,2 | 6,5 | 6,5 | 3,7 |
| p-værdi | p<0,001 | | NS | | p=0,001 | |
| Median varighed af respons (måneder) | 9,3 | 8,8 | 8,9 | 6,7 | 9,3 | 9,5 |
| p-værdi | NS | | p=0,043 | | NS | |
| Median varighed af respons og stabilisering (måneder) | 8,6 | 6,2 | 8,3 | 6,7 | 8,5 | 5,6 |
| p-værdi | p<0,001 | | NS | | p=0,003 | |
| Mediantid til behandlings-svigt (måneder) | 5,3 | 3,8 | 5,4 | 5,0 | 5,1 | 3,0 |
| p-værdi | p=0,0014 | | NS | | p<0,001 | |
| Median overlevelse (måneder) | 16,8 | 14,0 | 19,2 | 14,1 | 15,6 | 13,0 |
| p-værdi | p=0,028 | | NS | | p=0,041 | |

5FU: 5-fluorouracil

FA: folininsyre

NS: Ikke signifikant

\*: I henhold til populationsanalyse i protokol

I det ugentlige regime var forekomsten af svær diarré 44,4 % hos de patienter, der blev behandlet med irinotecan i kombination med 5FU/FA, og 25,6 % hos de patienter, der blev behandlet med 5FU/FA alene. Forekomsten af svær neutropeni (neutrofil tal <0.5 x 109/l, dvs. <500 celler/mm³) var 5,8 % hos patienter behandlet med irinotecan i kombination med 5FU/FA og 2,4 % hos patienter behandlet med 5FU/FA alene.

Desuden var mediantiden til definitiv forværring af performance status signifikant længere i gruppen, der fik irinotecan i kombination med 5FU/FA, end i gruppen, der fik 5FU/FA alene (p=0,046).

Livskvaliteten i denne fase III-undersøgelse blev vurderet med EORTC's spørgeskema QLQ-C30. Tiden til definitiv forværring fandt hele tiden senere sted i irinotecan- hydrochlorid-grupperne. Udviklingen i total helbredstilstand og livskvalitet var lidt bedre i grupperne, der fik irinotecan som kombinationsbehandling, men dog ikke signifikant. Dette viser, at effekten med irinotecan i kombinationsbehandling kan opnås, uden at det påvirker livskvaliteten.

I kombinationsterapi med bevacizumab

Effekten af bevacizumab i kombinationsbehandling med irinotecan/5FU/FA som 1. linjebehandling af metastaserende carcinoma i colon eller rektum blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt, fase-III forsøg med aktiv kontrol (forsøg AVF2107g). Kombinationsbehandling med bevacizumab og irinotecan/5FU/FA gav en signifikant stigning i samlet overlevelse. Den kliniske værdi, målt ved samlet overlevelse, blev set i alle præ-specificerede undergrupper af patienter, herunder grupper defineret ved alder, køn, performance-status, primær-tumorens placering, antal involverede organer og varighed af den metastiske fase. Se også produktresuméet for bevacizumab.

Effektdata fra forsøg AVF21007g er sammenfattet i tabellen nedenfor.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | *AVF2107g* | |
| *Arm 1*  *Irinotecan/5FU/FA+ Placebo* | *Arm 2*  *Irinotean/5FU/FA*  *+ Avastina* |
| Antal patienter | 411 | 402 |
| Samlet overlevelse |  |  |
| Median overlevelse (måneder) | 15,6 | 20,3 |
| 95 % konfidensinterval | 14,29-16,99 | 18,46-24,18 |
| Hazard ratiob |  | 0,660 |
| p-værdi |  | 0,00004 |
| Progressionsfri overlevelse |  |  |
| Median overlevelse (måneder) | 6,2 | 10,6 |
| Hazard ratio |  | 0,54 |
| p-værdi |  | <0,0001 |
| Samlet responsrate |  |  |
| Rate (%) | 34,8 | 44,8 |
| 95 % CI | 30,2-39,6 | 39,9-49,8 |
| p-værdi |  | 0,0036 |
| Varighed af respons |  |  |
| Median overlevelse (måneder) | 7,1 | 10,4 |
| 25-75 percentil (måneder) | 4,7-11,8 | 6,7-15,0 |

a 5 mg/kg hver anden uge

b relativ i forhold til kontrolarmen

I kombinationsterapi med cetuximab

EMR 62 202-013: Dette randomiserede forsøg med patienter med metastatisk colorektal cancer, som ikke tidligere havde fået behandling for metastatisk sygdom, sammenlignede kombinationen af cetuximab og irinotecan + 5-fluorouracil/folininsyre-infusion (5-FU/FA) (599 patienter) med den samme kemoterapibehandling uden cetuximab (599 patienter). Andelen af patienter i patientpopulationen, som havde tumorer af KRAS-vildtypen og som kunne vurderes mht. KRAS-status, var 64 %.

Forsøgets effektdata er opsummeret i nedenstående tabel:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *Samlet population* | | *Population med KRAS-vildtypen* | |
| *Variabel/statistisk* | *Cetuximab*  *plus FOLFIRI*  *(N=599)* | *FOLFIRI*  *(N=599)* | *Cetuximab*  *plus FOLFIRI*  *(N=172)* | *FOLFIRI*  *(N=176)* |
| *ORR* |  |  |  |  |
| % (95% CI) | 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-værdi | 0,0038 | | 0,0025 | |
| *PFS* |  |  |  |  |
| Risikorate (95 % CI) | 0,85 (0,726; 0,998) | | 0,68 (0,501; 0,934) | |
| p-værdi | 0,0479 | | 0,0167 | |

CI = konfidensinterval *(Confidence Interval)*, FOLFIRI = irinotecan + 5-FU/FA-infusion, ORR = Objektiv responsrate (*Objective Response Rate* (patienter med komplet respons eller delvis respons)), PFS = progressionsfri overlevelse *(Progression-Free Survival time)*

I kombinationsterapi med capecitabin

Data fra et randomiseret, kontrolleret fase-III-forsøg (CAIRO) understøtter anvendelsen af capecitabin med en initialdosis på 1000 mg/m2 i 2 uger hver 3. uge i kombination med irinotecan som førstevalgsbehandling af patienter med metastatisk colorektal cancer. 820 patienter blev randomiseret til at få enten sekventiel behandling (n = 410) eller kombina­tionsbehandling (n = 410). Den sekventielle behandling bestod af førstevalgsbehandling med capecitabin (1250 mg/m2 2 gange dagligt i 14 dage), 2. valgsbehandling med irinotecan (350 mg/m2 på dag 1) og 3. valgsbehandling en kombination af capecitain (1000 mg/m2 2 gange dagligt i 14 dage) med oxaliplatin (130 mg/m2 på dag 1). Kombinationsbehandlingen bestod af førstevalgsbehandling med capecitabin (1000 mg/m2 2 gange dagligt i 14 dage) kombineret med irinotecan (250 mg/m2 på dag 1) (XELIRI) og 2. valgsbehandling med capecitabin (1000 mg/m2 2 gange dagligt i 14 dage) plus oxaliplatin (130 mg/m2 på dag 1). Alle behandlingsserier blev administreret med 3 ugers interval. I førstevalgsbehandlingen var den mediane progressionsfri overlevelse i intent-to-treat-populationen 5,8 måneder (95 % konfidensinterval 5,1-6,2 måneder) for capecitabin monoterapi og 7,8 måneder (95 % konfidensinterval 7,0-8,3 måneder) for XELIRI (p=0,0002).

Data fra en interimanalyse af et randomiseret, kontrolleret fase-II-multicenterforsøg (AIO KRK 0604) understøtter anvendelsen af capecitabin ved en initial dosis på 800 mg/m2 i 2 uger hver 3. uge i kombination med irinotecan og bevacizumab som førstevalgsbehandling af patienter med metastatisk colorektalcancer. 115 patienter blev randomiseret til behandling med capecitabin kombineret med irinotecan (XELIRI) og bevacizumab: capecitabin (800 mg/m2 2 gange daglig i 2 uger efterfulgt af 7 dages pause), irinotecan (200 mg/m2 som en 30 minutters infusion på dag 1 hver 3. uge) og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minutters infusion på dag 1 hver 3. uge). I alt blev 118 patienter randomiseret til behandling med capecitabin kombineret med oxaliplatin plus bevacizumab; capecitabin (1000 mg/m2 2 gange dagligt i 2 uger efterfulgt af 7 dages pause), oxaliplatin (130 mg/m2 som en 2 timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minutters infusion på dag 1 hver 3. uge). Den progressionsfri overlevelse efter 6 måneder i intent-to-treat-populationen var 80 % (XELIRI + bevacizumab) versus 74 % (XELOX + bevacizumab).

Den samlede responsrate (komplet respons + partiel respons) var 45 % (XELOX + bevacizumab) versus 47 % (XELIRI + bevacizumab).

I monoterapi ved 2. valgsbehandling af metastatisk colorektal carcinoma

Kliniske fase-II/III-forsøg blev i doseringsregimet på 3-uger udført på mere end 980 patienter med metastisk colorektal cancer, som ikke oplevede effekt af tidligere 5-FU behandling. Effekten af irinotecan blev vurderet hos 765 patienter med dokumenteret progression under 5-FU ved forsøgets start.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *Fase III* | | | | | |
|  | Irinotecan vs understøttende behandling | | | Irinotecan vs 5FU | | |
|  | Irinotecan  n=183 | Understøt-tende behandling  n=90 | p værdier | Irinotecan  n=127 | 5FU  n=129 | p værdier |
| Progressionsfri overlevelse ved 6 mdr. (%) | NA | NA |  | 33,5\*) | 26,7 | p=0,03 |
| Overlevelse ved 12 mdr. (%) | 36,2\*) | 13,8 | p=0,0001 | 44,8\*) | 32,4 | p=0,0351 |
| Median overlevelse (mdr.) | 9,2\*) | 6,5 | p=0,0001 | 10,8\*) | 8,5 | p=0,0351 |

NA: Ikke tilgængelige oplysninger

\*): Statistisk signifikant

I fase-II-forsøgene, der blev udført på 455 patienter i doseringsregimet på 3-uger, var den progressionsfrie overlevelse ved 6 måneder 30 % og median-overlevelsen 9 måneder. Mediantid til progression var 18 uger.

Derudover er der gennemført ikke-sammenlignende fase-II-forsøg på 304 patienter i et ugentligt behandlingsregime med en dosis på 125 mg/m² i form af en intravenøs infusion over 90 minutter i 4 på hinanden følgende uger efterfulgt af 2 ugers pause. I disse forsøg var mediantid til progression 17 uger og median-overlevelse 10 måneder. Der blev observeret en lignende sikkerhedsprofil i det ugentlige behandlingsregime hos 193 patienter, der startede med en dosis på 125 mg/m², sammenlignet med doseringsregimet på 3-uger. Mediantiden for start af den første flydende afføring var dag 11.

*I kombination med cetuximab efter svigt af cytotoksisk behandling med irinotecan:*

Effekten af kombinationbehandling med cetuximab og irinotecan er blevet undersøgt i 2 kliniske forsøg. I alt 356 patienter med metastatisk colorektal cancer, som udviser epidermale vækstfaktorreceptorer (EGFR), og som kort tid forinden havde fået en virkningsløs cytotoksisk behandling med irinotecan, og som havde en minimum Karnofsky-performance-status på 60, men hvor størstedelen havde en Karnofsky-performance-status på ≥ 80, blev sat i kombinations­behandling.

EMR 62 202-007: Dette randomiserede forsøg sammenlignede kombinationen af cetuximab og irinotecan (218 patienter) med cetuximab som monoterapi (111 patienter).

IMCL CP02-9923: Dette åbne forsøg med en arm, undersøgte kombinations­behandling hos 138 patienter.

Effektdata fra disse forsøg ses i nedenstående tabel:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Forsøg | N | ORR | | DCR | | PFS (måneder) | | OS (måneder) | |
|  |  | n (%) | 95 % CI | n (%) | 95 % CI | Median | 95 % CI | Median | 95 % CI |
| Cetuximab + irinotecan | | | | | | | | | |
| EMR 62 202-007 | 218 | 50 (22,9) | 17,5; 29,1 | 121 (55,5) | 48,6; 62,2 | 4,1 | 2,8; 4,3 | 8,6 | 7,6; 9,6 |
| IMCL CP02-9923 | 138 | 21 (15,2) | 9,7; 22,3 | 84 (60,9) | 52,2; 69,1 | 2,9 | 2,6; 4,1 | 8,4 | 7,2; 10,3 |
| Cetuximab | | | | | | | | | |
| EMR 62 202-007 | 111 | 12 (10,8) | 5,7; 18,1 | 36 (32,4) | 23,9; 42,0 | 1,5 | 1,4; 2,0 | 6,9 | 5,6; 9,1 |

CI = Konfidensinterval (*Confidence Iinterval)*, DCR = Sygdomskontrolrate (*Disease Control Rate* (patienter med komplet respons, delvis respons eller stabil sygdom i mindst 6 uger)), ORR = Objektiv responsrate (*Objective Response Rate* (patienter med komplet respons eller delvis respons)), OS = Samlet overlevelse (*Overall Survival time)*, PFS = Progressionsfri overlevelse (*Progression-Free Survival)*

Effekten af kombinationsbehandling af cetuximab og irinotecan oversteg effekten af cetuximab som monoterapi, hvad angår objektiv responsrate (ORR), sygdomskontrolrate (DCR), og progressionsfri overlevelse (PFS). I det randomiserede forsøg ses ingen effekt på den samlede overlevelse (risikorate 0,91; p = 0,48).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorbtion

Ved infusionens afslutning med den anbefalede dosis på 350 mg/m2 var irinotecans gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration og SN-38 henholdsvis 7,7 µg/ml og 56 ng/ml og det gennemsnitlige areal under kurven (AUC) var henholdsvis 34µg.t/ml og 451 ng/t/ml. Der er generelt observeret store inter-individuelle variationer i de farmakokinetiske parametre for SN-38.

Fordeling

Fase I-forsøget hos 60 patienter med et dosisregime på 30 minutters intravenøs infusion af 100 til 750 mg/m2 hver tredje uge, fordelingsvolumen ved steady sate (Vss): 157 L/m2.

In vitro er plasmaproteinbindingen for irinotecan og SN-38 henholdsvis 65 % og 95 %.

Biotransformation

Massebalance- og metaboliseringsforsøg med 14C-mærket lægemiddel viste, at mere end 50 % af en intravenøst administreret dosis af irinotecan udskilles som uomdannet lægemiddel, med 33 % i fæces hovedsagelig via galden og 22 % i urinen.

To metaboliske pathways tegner sig for mindst 12 % af dosis

* Hydrolyse ved hjælp af carboxylesterase til den aktive metabolit SN-38. SN-38 elimineres hovedsagelig ved glucuronidering og yderligere ved galde og renal udskillelse (mindre end 0,5 % af irinotecan-dosis). SN-38 glucuronid hydrolyseres sandsynligvis efterfølgende intestinalt.
* Cytochrom P450 3A enzymafhængige oxidationer resulterende i en åbning af den ydre piperidin-ring med dannelse af APC (aminopentansyrederivat) og NPC (primær aminderivat) (se pkt. 4.5).

Uomdannet irinotecan udgør den største del i plasma, fulgt af APC, SN-38 glucorunid og SN-38. Kun SN-38 har signifikant cytotoksisk aktivitet.

Elimination

I et fase I-forsøg med 60 patienter, der blev behandlet med et regime med 30-minutters intravenøs infusion af 100-750 mg/m² hver 3.uge, viste irinotecan en bifasisk eller trifasisk eliminationsprofil. Gennemsnitlig plasma-clearance var 15 l/t/m². Den gennemsnitlige plasmahalveringstid ved den første fase af den trifasiske model var 12 minutter, ved den anden fase 2,5 timer, og ved afsluttende fase 14,2 timer. SN-38 viste en bifasisk eliminationsprofil med en gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid på 13,8 timer.

Irinotecan-clearance nedsættes med ca. 40 % hos patienter med bilirubinæmi mellem 1,5 og 3 gange den øvre normalgrænse. Hos disse patienter giver en 200 mg/m2 irinotecan-dosis en plasma lægemiddelpåvirkning sammenlignelig med den, der ses ved 350mg/m2 hos cancerpatienter med normale leverparametre.

Linearitet

Der er blevet gennemført en populationsfarmakokinetisk analyse af irinotecan hos 148 patienter med metasterende kolorektalkræft, der blev behandlet efter forskellige behandlingsregimer og med forskellige doser i fase II-forsøg. Farmakokinetiske parametre vurderet i forhold til en 3-compartment-model var lig dem, der blev observeret i fase I-forsøg. Alle forsøg har vist, at eksponering over for irinotecan (CPT-11) og SN-38 øges proportionalt med dosis; farmakokinetikken er uafhængig af antallet af tidligere cyklusser og behandlingsregime.

Farmakokinetiske/farmakodymamiske sammenhænge

Intensiteten af de vigtigste toksiske virkninger ved indgift af irinotecan (fx leukoneutropeni og diarré) er knyttet til eksponering (AUC) til moderstoffet og metabolitten SN-38. Der blev observeret signifikant sammenhæng mellem hæmatologisk toksicitet (fald i hvide blodlegemer og neutrofil ved nadir) eller diarréens voldsomhed og de målte AUC-værdier af irinotecan og metabolitten SN-38 i monoterapi.

Patienter med reduceret UGT1A1-aktivitet

Uridin-diphosphat-glucuronosyl-transferase 1A1 (UGT1A1) er involveret i den metaboliske deaktivering af SN-38 glucuronid (SN-38G). UGT1A1-genet er i høj grad polymorft, førende til forskellige metaboliske evner, der varierer fra individ til individ. De mest velkarakteriserede UGT1A1 genetiske varianter er UGT1A1\* 28 og UGT1A1\* 6. Disse varianter og andre medfødte fejl i UGT1A1-ekspression (såsom Gilberts syndrom og Crigler-Najjar) er forbundet med reduceret aktivitet af dette enzym.

Patienter med ringe UGT1A1-metaboliseringsevne, fx homozygote for UGT1A1\*28 eller \*6 varianter), har øget risiko for alvorlige bivirkninger såsom svær neutropeni og diarré efter behandling med irinotecan som følge af SN-38-akkumulering. Ifølge data fra flere metaanalyser er risikoen højere for patienter, som får doser >180 mg/m² (se pkt. 4.4). For at identificere patienter med øget risiko for svær neutropeni og diarré kan UGT1A1-genotypebestemmelse anvendes. Homozygot UGT1A1\* 28 forekommer med en hyppighed på 8-20 % i den europæiske, afrikanske, nærøstlige og latinamerikanske befolkning. \*6-varianten er næsten fraværende i disse populationer. I den østasiatiske befolkning er hyppigheden af \*28/\*28 omkring 1-4 %, 3-8 % for \*6/\*28 og 2-6 % for \*6/\*6. I den central- og sydasiatiske befolkning er hyppigheden af \*28/\*28 omkring 17 %, 4 % for \*6/\*28 og 0,2 % for \*6/\*6.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Irinotecan og SN-38 har vist sig at være mutagene in vitro ved kromosom-afvigningtest på CHO-celler og *in vivo* ved mikronukleus-test på mus.

Derimod har mutagene egenskaber ikke kunnet påvises ved Ames-test.

Hos rotter, der blev behandlet 1 gang ugentligt i 13 uger med op til 150 mg/m2 (hvilket er mindre end halvdelen af den anbefalede humane dosis), blev der ikke set behandlingsinducerede tumorer 91 uger efter behandlingsafslutning.

Toksicitetsforsøg med irinotecan efter enkelt eller gentagen administration er udført på mus, rotter og hunde. De væsentlige toksiske virkninger blev fundet i det hæmatopoietiske og lymfatiske system. Hos hunde blev der rapporteret om sent indsættende diarré i forbindelse med atrofi og fokal nekrose af tarmmucosa. Der blev også observeret alopeci hos hunde.

Sværhedsgraden af disse fund var dosisafhængig og reversibel.

Reproduktion

Irinotecan viste teratogen effekt hos rotter og kaniner ved doser under den humane terapeutiske dosis.

Behandlede rotters nyfødte unger, som havde ydre abnormaliteter, viste nedsat fertilitet. Det fandt man ikke hos morfologisk normale unger. Hos drægtige rotter så man fald i placentaens vægt og i fosterets levedygtighed og stigning i adfærdsmæssige abnormaliteter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Sorbitol (E420)

Mælkesyre

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler med undtagelse af dem, der er nævnt i pkt. 6.6 (se også pkt. 4.2).

**6.3 Opbevaringstid**

U​åbnet: 3 år.

Irinotecanopløsning er fysisk og kemisk stabil med infusionsvæsker (0,9 % (vægt/volumen) natriumchloridopløsning og 5 % (vægt/volumen) glucoseopløsning) i op til 28 dage ved opbevaring i LDPE- eller PVC-beholdere ved 5 °C eller ved 25 °C og beskyttet mod lys. Ved lyspåvirkning er der påvist fysisk-kemisk stabilitet i op til 3 dage.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortyndede opløsning anvendes straks. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er brugsopbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar. Det bør sædvanligvis ikke opbevares længere end 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar hætteglasset i originalemballagen for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

2 ml:

Koncentratet til infusionsvæske, opløsning, er påfyldt 5 ml ravfarvede hætteglas af type I, lukket med en grå chlorobutylgummiprop og orange flip-off-aluminiumsforsegling.

5 ml:

Koncentratet til infusionsvæske, opløsning, er påfyldt 5 ml ravfarvede hætteglas af type I, lukket med en grå chlorobutylgummiprop og rød flip-off-aluminiumsforsegling.

15 ml:

Koncentratet til infusionsvæske, opløsning, er påfyldt 20 ml ravfarvede hætteglas af type I, lukket med en grå chlorobutylgummiprop og orange flip-off-aluminiumsforsegling.

25 ml:

Koncentratet til infusionsvæske, opløsning, er påfyldt 30 ml ravfarvede hætteglas af type I, lukket med en grå chlorobutylgummiprop og orange flip-off-aluminiumsforsegling.

50 ml:

Koncentratet til infusionsvæske, opløsning, er påfyldt 50 ml ravfarvede hætteglas af USP-type I, lukket med en grå westar-silikonegummiprop 1 og orange flip-off-aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Som ved andre antineoplastiske midler bør irinotecan-injektioner klargøres og håndteres med forsigtighed. Særligt sikkerhedskabinet bør benyttes ligesom beskyttelseshandsker og -kittel. Findes der ikke en særlig sikkerhedskabine, skal der benyttes maske og briller.

Hvis irinotecan-opløsningen eller infusionsvæsken skulle komme i kontakt med huden, så vaskes der omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis irinotecan-opløsningen eller infusionsvæsken skulle komme i kontakt med slimhinder, så vaskes der omgående med vand.

Klargøring til intravenøs infusion

Som med alle andre injicérbare lægemidler skal irinotecan-opløsning klargøres aseptisk (se pkt. 6.3).

Hvis der observeres noget bundfald i hætteglasset eller efter fortynding, skal produktet kasseres iht. standardprocedure for cytotoksiske midler.

På aseptisk vis udtages den nødvendige mængde irinotecan-opløsning fra hætteglasset med en kalibreret injektionssprøjte og injiceres i en 250 ml infusionspose eller -flaske med enten 0,9 % natrium-chlorid opløsning eller 5 % glukose-opløsning. Infusionen bør derefter blandes grundigt ved manuel rotation.

Bortskaffelse

Kun til engangsbrug.

Alle materialer, der har været anvendt til fortynding og administration, skal bortskaffes i henhold til hospitalets standardprocedurer for håndtering af cytostatika.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55866

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. juni 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. januar 2024