

11. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Irinotecan "Sun", infusionsvæske, opløsning**

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

32346

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Irinotecan "Sun"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver infusionspose på 180 ml indeholder 270 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat (svarende til 234 mg irinotecan).

En ml af infusionsvæsken, opløsning, indeholder 1,5 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat (svarende til 1,3 mg/ml irinotecan).

Hjælpestof med kendt effekt:

Hver infusionspose på 180 ml indeholder 10,346 mg natrium. En ml af infusionsvæsken, opløsning, indeholder 0,06 mg natrium. En infusionspose indeholder 8325 mg glukose og 607,5 mg sorbitol (E420).

Hver infusionspose på 200 ml indeholder 300 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat (svarende til 260 mg irinotecan).

En ml af infusionsvæsken, opløsning, indeholder 1,5 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat (svarende til 1,3 mg/ml irinotecan).

Hjælpestof med kendt effekt:

Hver infusionspose på 200 ml indeholder 11,496 mg natrium. En ml af infusionsvæsken, opløsning, indeholder 0,06 mg natrium. En infusionspose indeholder 9250 mg glukose og 675 mg sorbitol (E420).

Hver infusionspose på 220 ml indeholder 330 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat (svarende til 286 mg irinotecan).

En ml af infusionsvæsken, opløsning, indeholder 1,5 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat (svarende til 1,3 mg/ml irinotecan).

Hjælpestof med kendt effekt:

Hver infusionspose på 220 ml indeholder 12,640 mg natrium. En ml af infusionsvæsken, opløsning, indeholder 0,06 mg natrium. En infusionspose indeholder 10,175 mg glukose og 742,5 mg sorbitol (E420).

Hver infusionspose på 240 ml indeholder 360 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat (svarende til 312 mg irinotecan).

En ml af infusionsvæsken, opløsning, indeholder 1,5 mg irinotecanhydrochloridtrihydrat (svarende til 1,3 mg/ml irinotecan).

Hjælpestof med kendt effekt:

Hver infusionspose på 240 ml indeholder 13,795 mg natrium. En ml af infusionsvæsken, opløsning, indeholder 0,06 mg natrium. En infusionspose indeholder 11,100 mg glukose og 810 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

En lysegul til gul, klar opløsning, der er fri for synlige partikler, med en pH-værdi på 3,0 til 3,8, og en osmolalitet mellem 250 til 350 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Irinotecan er indiceret til behandling af patienter med fremskreden colorektal cancer

- i kombination med 5-fluorouracil og folininsyre hos patienter uden tidligere kemoterapi for fremskreden sygdom

- som et enkeltstof til patienter, der tidligere har fået et behandlingsregime med 5-fluorouracil uden resultat.

Irinotecan i kombination med cetuximab er indiceret til behandling af patienter med metastatisk colorektal cancer af RAS-vildtypen, som udviser epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR), som ikke tidligere havde fået behandling for metastatisk sygdom eller efter virkningsløs cytotoksisk behandling med irinotecan (se venligst 5.1).

Irinotecan i kombination med 5-fluorouracil, folininsyre og bevacizumab er indiceret til førstevalgsbehandling af patienter med metastatisk karcinom i colon eller rectum.

Irinotecan i kombination med capecitabin med eller uden bevacizumab er indiceret til førstevalgsbehandling af patienter med metastatisk colorektal karcinom.

**4.2 Dosering og administration**

Kun til voksne.

Irinotecan må kun ordineres af en læge, der er uddannet i brugen af kemoterapi mod cancer.

Infusionsposer med Irinotecan "Sun" 1,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning tillader levering af opløsning på 180 ml/200 ml/220 ml/240 ml (svarende til henholdsvis 270 mg/300 mg/330 mg/360 mg).

Hvis den nødvendige dosis ikke kan opnås med de tilgængelige præsentationer, så anbefales brug af et alternativt irinotecan-produkt, herunder irinotecan som koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Dosering

Irinotecan-doser, nævnt i dette produktresumé, refererer til milligram irinotecanhydro­chlorid­trihydrat.

*I monoterapi (til tidligere behandlet patient)*

Den anbefalede dosis af irinotecan er 350 mg/m2 administreret som en intravenøs infusion over en 30- til 90-minutters periode hver tredje uge (se pkt. 4.4 og 6.6).

*I kombinationsterapi (til tidligere ubehandlet patient)*

Sikkerhed og virkning af irinotecan i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) og folininsyre (FA) er blevet vurderet med følgende tidsplan (se pkt. 5.1).

*Irinotecan plus 5FU/FA i hver 2. uges tidsplan*

Den anbefalede dosis af irinotecan er 180 mg/m2 administreret en gang hver 2. uge som en intravenøs infusion over en 30- til 90-minutters periode, efterfulgt af infusion med folininsyre og 5-fluorouracil.

For dosering og administration af samtidig cetuximab henvises der til produkt­informationen for dette lægemiddel. Normalt anvendes den samme dosis af irinotecan, som indgivet i de sidste cyklusser af den tidligere irinotecan-behandling. Irinotecan må ikke indgives tidligere end 1 time efter afslutningen af cetuximab-infusion.

For dosering og administration af bevacizumab henvises der til produktresuméet for bevacizumab.

For dosering og administration af capecitabin-kombination henvises der til pkt. 5.1 og til de relevante punkter i produktresuméet for capecitabin.

Dosisjusteringer

Irinotecan bør indgives efter passende restitution af alle utilsigtede hændelser til grad 0 eller 1 NCI-CTC-graden (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria), og når behandlingsrelateret diarré er fuldt afhjulpet.

I starten af en efterfølgende infusion af behandlingen bør dosen af irinotecan og 5FU, når det er relevant, nedsættes i henhold til den alvorligste grad af bivirkninger, observeret i den tidligere infusion. Behandlingen bør forsinkes med 1 til 2 uger for at kunne restituere fra behandlingsrelaterede bivirkninger.

Med følgende bivirkninger bør anvendes en dosisreduktion på 15 til 20 % for irinotecan og/eller 5FU, når relevant

- hæmatologisk toksicitet (neutropeni grad 4, febril neutropeni (neutropeni grad 3-4 og feber grad 2-4), trombocytopeni og leukopeni (grad 4))

- ikke-hæmatologisk toksicitet (grad 3-4).

Anbefalinger til dosisændringer af cetuximab, når det indgives i kombination med irinotecan, skal følges i henhold til produktinformationen for dette lægemiddel.

I kombination med capecitabin til patienter på 65 år eller derover anbefales en reduktion af startdosis af capecitabin til 800 mg/m2 to gange dagligt i henhold til capecitabins produktresumé. Se også anbefalingerne for dosisændringer i kombinationsregimet i capecitabins produktresumé.

Behandlingsvarighed

Behandling med irinotecan bør fortsættes, indtil der er en objektiv progression af sygdommen eller en uacceptabel toksicitet.

Særlige patientgrupper

*Patienter med nedsat leverfunktion*

I monoterapi

Blodbilirubinniveauer (op til 3 gange den øvre grænse af normalområdet (UNL)) hos patienter med performance status ≤ 2 bør bestemme startdosen af irinotecan. Hos disse patienter med hyperbilirubinæmi og protrombintid større end 50 %, er clearance af irinotecan nedsat (se pkt. 5.2), og dermed øges risikoen for hæmatologisk toksicitet. Således bør ugentlig monitorering af komplette blodtal i denne patientgruppe gennemføres.

- Hos patienter med bilirubin op til 1,5 gange ULN er den anbefalede dosis af irinotecan 350 mg/m2

- Hos patienter med bilirubin fra 1,5 til 3 gange ULN er den anbefalede dosis af irinotecan 200 mg/m2

- Patienter med bilirubin ud over 3 gange ULN bør ikke behandles med irinotecan (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion, behandlet med irinotecan i kombination.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Irinotecan anbefales ikke til patienter med nedsat nyrefunktion, da undersøgelser i denne patientgruppe ikke er blevet udført. (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

*Ældre*

Ingen specifikke farmakokinetiske undersøgelser er blevet udført hos ældre patienter. Imidlertid bør dosen vælges omhyggeligt i denne patientgruppe på grund af deres større hyppighed af nedsatte biologiske funktioner. Denne patientgruppe kræver mere intens overvågning (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og effekt af irinotecan til børn er endnu ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Irinotecan SUN-infusionsvæske, opløsning, er kun til intravenøs anvendelse. Det skal infunderes i en perifer eller central vene. Opløsningen kan indgives direkte til patienten uden yderligere forberedelse.

Kun til engangsbrug.

**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. 4.6.)
* bilirubin >3 gange den øvre grænse af normalområdet (se pkt. 4.4)
* alvorligt knoglemarvssvigt
* WHO performance status >2
* samtidig brug med St John's Wort (perikon) (se pkt. 4.5)
* levende, svækkede vacciner (se pkt. 4.5).

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Brugen af irinotecan bør begrænses til afdelinger, der er specialiseret i administration af cytotoksisk kemoterapi, og det bør kun administreres under overvågning af en læge, der er uddannet i brugen af kemoterapi mod cancer.

I betragtning af arten og forekomsten af bivirkninger vil irinotecan kun ordineres i de følgende tilfælde efter, de forventede fordele er vægtet mod de mulige terapeutiske risici

- hos patienter med en risikofaktor, især dem med en WHO performance status = 2

- i de få sjældne tilfælde, hvor patienter anses for usandsynligt at følge retningslinjerne for håndtering af bivirkninger (behov for øjeblikkelig og langvarig behandling mod diarré kombineret med højt væskeindtag ved indtræden af forsinket diarré). Strengt hospitalsopsyn anbefales for disse patienter.

Når irinotecan anvendes i monoterapi, ordineres det normalt med skema for dosering hver 3. uge. Imidlertid kan skema for ugentlig dosering (se pkt. 5) overvejes hos patienter, som kan have brug for en tættere opfølgning, eller som er i særlig risiko for svær neutropeni.

Sent indsættende diarré

Patienterne skal gøres opmærksom på risikoen for sent indsættende diarré, der forekommer mere end 24 timer efter indgivelse af irinotecan, og når som helst, før den næste cyklus. I monoterapi var mediantiden for indtræden af den første flydende afføring på dag 5 efter infusion af irinotecan. Patienter skal hurtigt informere deres læge om dens opståen 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 optræder, bør patienten påbegynde indtagelsen af store mængder væske, indeholdende elektrolytter, og tilstrækkelig obstiperende terapi skal straks påbegyndes. Denne obstiperende behandling skal ordineres af den afdeling, hvor irinotecan er blevet administreret. Ved udskrivning fra hospitalet skal den ordinerede medicin 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 (neutrofiltal <500 celler/mm3), skal der gives profylaktiske bredspektrede antibiotika i tilslutning til den obstiperende behandling.

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

- diarré i forbindelse med feber

- alvorlig diarré (som 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 med de tidligere behandlingscyklusser.

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

Patienter with reduceret UGT1A1-aktivitet

Patienter, der er dårlige UGT1A1-metabolisatorer, såsom patienter med Gilberts syndrom (f.eks. homozygote for varianterne UGT1A1\*28 eller UGT1A1\*6) har øget risiko for svær neutropeni eller diarré efter behandling med irinotecan. Denne risiko øges i henhold til dosisniveauet af irinotecan.

Selvom der ikke er fastsat en præcis dosisreduktion af startdosis, bør en reduceret startdosis af irinotecan overvejes til patienter, der er dårligere UGT1A1-metabolisatorer, især patienter, som får doser > 180 mg/m2 eller svage patienter. Der bør tages hensyn til gældende kliniske retningslinjer for dosisanbefalinger til denne patientpopulation. Efterfølgende doser kan øges baseret på patientens individuelle tolerance over for behandlingen.

Der kan anvendes UGT1A1-genotypebestemmelse til at identificere patienter med øget risiko for svær neutropeni og diarré, men det kliniske udbytte af genotypebestemmelse før behandlingen er dog usikkert, da UCT1A1-polymorfi ikke tager højde for den fulde toksicitet fra irinotecan-behandling (se pkt. 5.2).

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-bilirubinniveauer på 1,0 mg/dl eller højere ved baseline havde også en signifikant højere risiko for at få grad 3 eller 4 neutropeni efter første behandling end dem med bilirubinniveauer, der var mindre end 1,0 mg/dl.

Ugentlig overvågning af komplet blodlegemetal anbefales under behandlingen med irinotecan. Patienterne skal informeres om risikoen for neutropeni og betydningen af feber. Febril neutropeni (temperatur >38 °C og neutrofiltal ≤1.000 celler/mm3) skal omgående behandles på hospitalet med bredspektrede intravenøse antibiotika.

Hos patienter, der har oplevet alvorlige hæmatologiske bivirkninger, anbefales en dosisreduktion til efterfølgende administration (se pkt. 4.2).

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

Nedsat leverfunktion

Leverfunktionsundersøgelser skal udføres før behandlingens påbegyndelse og før hver behandlingscyklus.

Der skal foretages ugentlig komplet blodtælling hos patienter med bilirubin fra 1,5 til 3 gange ULN på grund af nedsat clearance af irinotecan (se pkt. 5.2), og dermed forøget risiko for hæmotoksicitet hos denne patientgruppe. For patienter med bilirubin >3 gange ULN (se pkt. 4.3).

Kvalme og opkastning

En profylaktisk behandling med antiemetika anbefales før hver behandling med irinotecan. Kvalme og opkastning er blevet 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 perspiration, abdominalkramper, myosis og spytafsondring), 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 profylaktisk atropinsulfat med efterfølgende doser af irinotecan.

Respiratoriske sygdomme

Interstitiel lungesygdom, der er repræsenteret ved lungeinfiltrater, 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. Hvis ekstravasation opstår, anbefales det at skylle stedet og komme is på.

Ældre

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

Kronisk inflammatorisk tarmsygdom og/eller tarmobstruktion

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

Nyrefunktion

Der er observeret stigninger i serumkreatinin eller blodurinkvælstof. 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 patientgruppe (se pkt. 4.2).

Hjertesygdomme

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 det underliggende neoplasma.

Andre

Samtidig administration af irinotecan med en stærk hæmmer (f.eks. ketoconazol) eller inducer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, apalutamid) af CYP3A4 kan ændre metaboliseringen af irinotecan og bør undgås (se pkt. 4.5).

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

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 (se pkt. 4.3 og 4.6).

Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (se pkt. 2). Sorbitol er en kilde til fruktose. Patienter med arvelig fruktoseintolerans (HFI) må ikke få dette lægemiddel, medmindre det er strengt nødvendigt.

Lægemidler (indeholdende sorbitol/fruktose) 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.

Der skal skrives en detaljeret anamnese med hensyn til HFI-symptomer for hver patient, inden de får dette lægemiddel.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, det vil sige, at det i det væsentlige er "natriumfrit".

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

Samtidig brug kontraindiceret (se pkt. 4.3)

* St. John's Wort (perikon):

fald i irinotecans aktive metabolit, SN-38, plasmaniveauer. I en lille farmakokinetisk undersøgelse (n=5), hvor irinotecan 350 mg/m2 blev givet sammen med 900 mg St. John's Wort (perikon) (Hypericum perforatum), blev der observeret et fald på 42 % i plasmakoncentrationerne for irinotecans aktive metabolit, SN-38. St. John's Wort (perikon) bør således ikke administreres sammen med irinotecan.

* Levende, svækkede vacciner (f.eks. vaccine mod gul feber):

risiko for generaliseret reaktion på vacciner, muligvis med dødelig udgang. Samtidig brug er kontraindiceret under behandling med irinotecan og i 6 måneder efter ophør af kemoterapi. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan administreres; dog kan reaktionen på sådanne vacciner være formindsket.

Samtidig brug frarådes (se pkt. 4.4)

Samtidig administration af irinotecan med stærke hæmmere eller inducere af cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) kan ændre metabolismen af irinotecan og bør derfor undgås (se pkt. 4.4):

- Stærke CYP3A4- og/eller UGT1A1-inducerende lægemidler: (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, eller apalutamid):

risiko for reduceret eksposition for irinotecan, SN-38 og SN-38 glucuronid og reduceret farmakodynamisk virkning. Adskillige undersøgelser har vist, at samtidig administration af CYP3A4-inducerende antikonvulsive lægemidler medfører reduceret eksposition for irinotecan, SN-38 og SN-38 glucuronid og reduceret farmakodynamisk virkning. Virkningen af sådanne antikonvulsive lægemidler blev påvist ved et fald i AUC for SN-38 og SN-38G med 50 % eller mere. I tillæg til induktion af cytokrom CYP3A4-enzymer kan forøget glucuronidation og forøget galdeekskretion spille en rolle for reduktion af eksposition for irinotecan og dets metabolitter. -Derudover med phenytoin: risiko for en forværring af de kramper, der opstår på grund af cytotoksiske lægemidlers nedsættelse af absorptionen af phenytoin ved fordøjelse.

- Stærke CYP3A4-hæmmere: (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, protease-hæmmere, clarithromycin, erythromycin, telithromycin):

en undersøgelse har vist, at samtidig administration af ketoconazol resulterede i et fald i AUC for APC på 87 % og en øgning af AUC for SN-38 på 109 % sammenlignet med irinotecan som enkeltstof.

- UGT1A1-hæmmere: (f.eks. atazanavir, ketoconazol, regorafenib):

risiko for at øge systemisk eksponering for SN-38, irinotecans aktive metabolit. Læger skal tage højde for dette, hvis kombinationen er uundgåelig.

- Andre CYP3A4-hæmmere: (f.eks. crizotinib, idelalisib):

risiko for øget irinotecan-toksicitet pga. et fald i metabolismen af irinotecan med crizotinib eller idelalisib.

Forsigtighed ved brug

- Vitamin K antagonister:

øget risiko for blødning og trombotiske hændelser ved tumorale sygdomme. En øget monitoreringshyppighed af INR (International Normalised Ratio) er påkrævet, hvis vitamin K antagonister er indiceret.

Samtidig anvendelse, som bør overvejes

- Immunsupprimerende lægemidler (f.eks. ciclosporin, tacrolimus):

kraftig immunsuppression med risiko for lymfoproliferativ sygdom.

- Neuromuskulært blokerende lægemidler:

det kan ikke udelukkes, at der er interaktion mellem irinotecan og neuromuskulært blokerende stoffer. Idet irinotecan har anticholinesteraseaktivitet, kan lægemidler med anticholinesteraseaktivitet forlænge den neuromuskulært blokerende virkning af suxamethonium, og den neuromuskulære blokade af non-depolariserende stoffer kan modvirkes.

Andre kombinationer

- 5-fluorouracil/folininsyre:

samtidig administration af 5-fluorouracil/folininsyre i kombinationsbehandling ændrer ikke irinotecans farmakokinetik.

**-** Bevacizumab:

resultaterne fra et specifikt interaktionsforsøg viste ingen signifikant effekt af bevacizumab på farmakokinetikken af irinotecan og dets aktive metabolit SN-38. Dette udelukker dog ikke nogen form for øget toksicitet på grund af de farmakologiske egenskaber.

- Cetuximab:

der foreligger ikke bevis for, at sikkerhedsprofilen for irinotecan 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**

Kvinder i den fødedygtige alder/Prævention hos kvinder og 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 (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 ingen informationer om behandling med irinotecan hos gravide kvinder. Irinotecan har vist sig at være embryotoksisk og teratogent hos dyr. På baggrund af resultater fra dyreforsøg og irinotecans virkningsmekanisme bør irinotecan kun anvendes på tvingende indikation til gravide.

Amning

14C-irinotecan er fundet i mælk hos diegivende rotter. Det er uvist, om irinotecan udskilles i modermælken hos mennesker. Som følge af den potentielle risiko for bivirkninger hos det ammede barn, bør amning derfor ophøre under behandling med irinotecan (se pkt. 4.3 og 4.4).

Fertilitet

Der findes ingen data på mennesker vedrørende irinotecans virkning på fertilitet. Hos dyr er irinotecans negative virkninger på fertilitet hos afkommet dokumenteret (se pkt. 5.3). **Inden påbegyndelse af irinotecan 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 har moderat indflydelse på evnen til at køre bil og betjene maskiner. Patienterne skal advares om risiko for svimmelhed eller synsforstyrrelser, som kan opstå indtil 24 timer efter infusion af irinotecan, og det tilrådes at undlade at køre bil og betjene maskiner, hvis disse symptomer opstår.

**4.8 Bivirkninger**

Kliniske forsøg

Bivirkninger er i vidt omfang indsamlet fra kliniske undersøgelser af metastatisk colorektal cancer; hyppigheder er angivet nedenfor. Bivirkninger for andre indikationer forventes at være tilsvarende dem, som ses for colorektal cancer.

De hyppigste (≥1/10) dosis-begrænsende bivirkninger af irinotecan er sent indsættende diarré (opstår mere end 24 timer efter administration) og sygdom i blodet inkl. neutropeni, anæmi og trombocytopeni.

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

Meget almindelige tilfælde af alvorligt, forbigående akut kolinergt syndrom er set.

Hovedsymptomerne defineres som tidligt indsættende diarré og et symptombillede karakteriseret ved abdominalsmerter, svedudbrud, miosis, og øget spytflåd, der opstår under eller indenfor 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) og meget sjælden (<1/10.000).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Bivirkninger rapporteret med irinotecan ved monoterapi (350 mg/m2 hver 3. uge)** | | |
| **MedDRA-systemorganklasse** | **Frekvenskategori** | **Foretrukken term** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig | Infektion |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig | Neutropeni |
| Meget almindelig | Anæmi |
| Almindelig | Trombocytopeni |
| Almindelig | Febril neutropeni |
| Metabolisme og ernæring | Meget almindelig | Nedsat appetit |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Kolinergt syndrom |
| Gastrointestinale sygdomme | Meget almindelig | Diarré |
| Meget almindelig | Opkastning |
| Meget almindelig | Kvalme |
| Meget almindelig | Mavesmerter |
| Almindelig | Forstoppelse |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Alopeci (reversibel) |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Slimhindeinflammation |
| Meget almindelig | Pyreksi |
| Meget almindelig | Asteni |
| Undersøgelser | Almindelig | Blodkreatinin øget |
| Almindelig | Transaminaser øget (ALT og AST) |
| Almindelig | Bilirubin i blodet øget |
| Almindelig | Alkalisk fosfatase i blodet øget |

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger (monoterapi)*

* alvorlig diarré blev observeret hos 20 % af patienterne, der fulgte anbefalingerne for kontrol af diarréen. Af de evaluerbare cyklusser opstod alvorlig diarré hos 14 %. Median-tid til indtræden af den første flydende afføring var 5 dage efter infusion af irinotecan.
* kvalme og opkastning var alvorlig hos ca. 10 % af patienterne, der blev behandlet med antiemetika.
* forstoppelse blev 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 cyklusser havde 18 % et neutrofiltal på under 1.000 celler/mm3 inklusiv 7,6 % med et neutrofiltal <500 celler/mm3). Fuldstændig restitution opnåedes normalt på dag 22.
* febril neutropeni blev rapporteret hos 6,2 % af patienterne og i 1,7 % af cyklusserne.
* infektioner opstod hos 10,3 % af patienterne (2,5 % af cyklusser) og var forbundet med alvorlig neutropeni hos ca. 5,3 % af patienterne (1,1 % af cyklusser) og resulterede i 2 dødsfald.
* 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/mm3) blev observeret hos 7,4 % af patienterne og 1,8 % af cyklusserne med 0,9 % blodpladetal ≤50,000 celler/mm3 og 0,2 % af cyklusserne. Næsten alle patienter opnåede restitution på dag 22.
* akut kolinergt syndrom: Alvorligt 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: Forbigående og milde til moderate stigninger i serumværdier for transaminase, alkalisk fosfatase eller bilirubin blev 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 observeret 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. akneformet dermatitis 88 %). Med hensyn til bivirkninger for irinotecan i kombination med cetuximab, henvises også til deres respektive produktresuméer.

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, myokardiel iskæmi/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: *Almindelig, grad 3 og grad 4 bivirkninger:* neutropeni, trombose/embolisme, hypertension og myokardiel iskæmi/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 colorektal 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 sygdomme, 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** | **Frekvenskategori** | **Foretrukken term** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig | Infektion |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig | Trombocytopeni |
| Meget almindelig | Neutropeni |
| Meget almindelig | Anæmi |
| Almindelig | Febril neutropeni |
| Metabolisme og ernæring | Meget almindelig | Nedsat appetit |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Kolinergt syndrom |
| Gastrointestinale sygdomme | Meget almindelig | Diarré |
| Meget almindelig | Opkastning |
| Meget almindelig | Kvalme |
| Almindelig | Mavesmerter |
| Almindelig | Forstoppelse |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Alopeci (reversibel) |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Slimhindeinflammation |
| Meget almindelig | Asteni |
| Almindelig | Pyreksi |
| Undersøgelser | Meget almindelig | Transaminaser øget (ALT og AST) |
| Meget almindelig | Bilirubin i blodet øget |
| Meget almindelig | Alkalisk fosfatase i blodet øget |

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger (kombinationsterapi)*

* Alvorlig diarré ses hos 13,1 % af patienterne, der følger anbefalingerne for kontrol af diarré. Af de evaluerbare cyklusser opstod 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 cyklusser havde 67,3 % et neutrofiltal på under 1.000 celler/mm3 inklusiv 2,7 % med et neutrofiltal <500 celler/mm3). Fuldstændig restitution blev normalt opnået inden for 7-8 dage
* Febril neutropeni blev rapporteret hos 3,4 % af patienterne og i 0,9 % af cyklusserne
* Infektioner opstod hos ca. 2 % af patienterne (0,5 % af cyklusser) og var forbundet med alvorlig neutropeni hos ca. 2,1 % af patienterne (0,5 % af cyklusser) og resulterede i 1 dødsfald.
* 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 SGPT, SGOT, 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 rapporteret i kliniske studier med det ugentlige regime for irinotecan

Følgende yderligere produktrelaterede bivirkninger er rapporteret i kliniske forsøg med irinotecan: smerte, sepsis, anorektale lidelser, GI-candida infektion, hypomagnesiæmi, udslæt, hudsymptomer, gangforstyrrelser, forvirring, hovedpine, synkope, rødmen, bradykardi, urinvejsinfektion, brystsmerter, forhøjet gamma-glutamyltransferase, ekstravasation og tumor- lysesyndrom, 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

Frekvenser fra overvågning efter marketing er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA-systemorganklasse** | **Foretrukken term** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | * Pseudomembranøs colitis hvoraf den ene er blevet dokumenteret bakteriologisk (Clostridium difficile) * Sepsis * Svampeinfektioner\* * Virusinfektioner† |
| Blod og lymfesystem | * Thrombocytopeni med thrombocytantistoffer |
| Immunsystemet | * Overfølsomhed * Anafylaktisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring | * Dehydrering (på grund af diarré og opkastning) * Hypovolæmi |
| Nervesystemet | * Generelt forbigående taleforstyrrelser, i nogle tilfælde blev hændelsen tilskrevet kolinergt syndrom under eller kort efter infusion af irinotecan * Paræstesi * Ufrivillige muskelsammentrækninger |
| Hjertesygdomme | * Hypertension (under eller efter infusion) * Hjertekredsløbssvigt‡ |
| Vaskulære sygdomme | * Hypotension‡ |
| Luftveje, thorax og mediastinum sygdomme | * Interstitiel lungesygdom, der viser sig som lungeinfiltrater, er ikke almindelig under irinotecan behandlingen; tidlige tegn såsom dyspnø er blevet rapporteret (se pkt. 4.4). * Dyspnø (se pkt. 4.4) * Hikke |
| Gastrointestinale sygdomme | * Intestinal obstruktion * Ileus: tilfælde af ileus uden forudgående colitis er også blevet rapporteret * Megacolon * Gastrointestinal blødning * Colitis; i nogle tilfælde var colitis kompliceret af ulceration, blødning, ileus eller infektion. * Typhlitis * Iskæmisk colitis * Colitis ulcerosa * Symptomatisk eller asymptomatisk bugspytkirtelenzymer forhøjet * Tarmperforation |
| Lever og galdeveje | * Steatohepatitis * Hepatisk steatose |
| Hud og subkutane væv | * Hudreaktioner |
| 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 opkastning * Forøgede transaminaser (dvs. ASAT og ALAT) er blevet rapporteret meget sjældent, hvor der ikke er progressive levermetastaser |
| \* f.eks. Pneumocystis jiroveci pneumoni, bronkopulmonal aspergillose, systemisk 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. to gange den anbefalede dosis, hvilket kan være fatalt. De mest signifikante bivirkninger, der er rapporteret, har været svær neutropeni og svær diarré.

Behandling

Der findes ingen kendt antidot for irinotecan. 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: Cytostatisk topoisomerase I-hæmmer. ATC-kode: L01CE02.

Virkningsmekanisme

Eksperimentelle data

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 S-fasen.

*In vitro* viste irinotecan og SN-38 sig ikke i betydende grad at blive genkendt af P-glykoprotein MDR og 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-1 adenocarcinoma mammae, ST-15 og SC-16 gastrisk adenocarcinoma). 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 dets hæmning af acetylcholinesterase.

Kliniske data

*I kombinationsterapi ved førstevalgsbehandling af metastatisk colorektal carcinoma*

*I kombinationsterapi med folininsyre og 5-fluorouracil*

I et fase-III forsøg indgik 385 tidligere ubehandlede patienter med metastatisk colorektal cancer, der blev behandlet enten hver 2. uge (se pkt. 4.2) eller med ugentligt behandlingsregime. I regimet med behandling hver 2. uge blev der på dag 1 givet en dosis irinotecan på 180 mg/m2 hver 2. uge 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 kombinationsterapi med de to ovennævnte regimer blev vurderet hos 198 behandlede patienter:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Kombinerede regimer  (n=198) | | Ugentligt behandling  (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 | |
| Medianvarighed af respons (måneder) | 9,3 | 8,8 | 8,9 | 6,7 | 9,3 | 9,5 |
| p-værdi | NS | | p=0,043 | | NS | |
| Medianvarighed 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 behandlingssvigt (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 (neutrofiltal <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-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 førstevalgsbehandling 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 metastatiske sygdom. Se også produktresuméet for bevacizumab. Effektdata fra forsøg AVF2107g er sammenfattet i tabellen nedenfor.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **AVF2107g**  **Arm 1**  **irinotecan/5FU/FA + Placebo** | | **Arm 2**  **irinotecan/5FU/FA + bevacizumaba** | |
| Antal patienter | 411 | | 402 |
| Samlet overlevelse |  | |  |
| Mediantid (måneder) | 15,6 | | 20,3 |
| 95 % konfidensinterval | 14,29 – 16,99 | | 18,46 – 24,18 |
| Risikorateb |  | | 0,660 |
| p-værdi |  | | 0,00004 |
| Progressionsfri overlevelse |  | |  |
| Mediantid (måneder) | 6,2 | | 10,6 |
| Risikorate |  | | 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 |  | |  |
| Mediantid (måneder) | 7,1 | | 10,4 |
| 25–75 percentil (måneder) | 4,7 – 11,8 | | 6,7 – 15,0 |

a5 mg/kg hver anden uge.

bRelativ i forhold til kontrolarm.

*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 plus 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. Otte hundrede tyve (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) + oxaliplatin (130 mg/m2 på dag 1). Alle behandlingscyklusser blev administreret med 3 ugers intervaller. I førstevalgsbehandlingen var den mediane progressionsfri overlevelse i intent-to-treat-populationen 5,8 måneder (95 % CI, 5,1-6,2 måneder) for capecitabin monoterapi og 7,8 måneder (95 % CI, 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 initialdosis på 800 mg/m2 i 2 uger hver 3. uge i kombination med irinotecan og bevacizumab som førstevalgsbehandling af patienter med metastatisk colorektal cancer. Et hundrede femten (115) patienter blev randomiseret til behandling med capecitabin kombineret med irinotecan (XELIRI) og bevacizumab: capecitabin (800 mg/m2 2 gange dagligt 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 + 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 plus bevacizumab) Den samlede responsrate (komplet respons plus 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 metastatisk 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 | Understøttende 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 (måneder) | 9,2\* | 6,5 | p=0,0001 | | 10,8\* | 8,5 | p=0,0351 |

NA: Ikke tilgængelige oplysninger

\*: Statistisk signifikant forskel

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 hver 3. uge. Mediantiden for start af den første flydende afføring var dag 11.

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

Effekten af kombinationsbehandling med cetuximab og irinotecan er blevet undersøgt i 2 kliniske forsøg. I alt 356 patienter med metastatisk colorektal cancer, 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 kombinationsterapi 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 |
| IMCLCP02  -9923 | 138 | 21 (15,2) | 9,7; 22,3 | 84 (60,9) | 52,2; 69,1 | 2,9 | 2,6; 4,1 | 8,4 | 7,2; 10,3 |
| Cetuximab | | |  | | | | | | |
| EMR 62  202-007 | 111 | 12 (10,8) | 5,7; 18,1 | 36 (32,4) | 23,9; 42,0 | 1,5 | 1,4; 2,0 | 6,9 | 5,6; 9,1 |

CI = Konfidensinterval (Confidence interval), 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**

Absorption

Ved slutning af infusionen med den anbefalede dosis på 350 mg/m² var de gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer af irinotecan og SN-38 henholdsvis 7,7 µg/ml og 56 ng/ml, og det gennemsnitlige areal under kurven (AUC) var henholdsvis 34 µg.t/ml og 451 ng.t/ml. Der er generelt observeret store interindividuelle variationer i de farmakokinetiske parametre for SN-38.

Fordeling

I et fase-I-forsøg med 60 patienter med et dosisregime på 30 minutters intravenøs infusion på 100-750 mg/m² hver 3. uge, var fordelingsvolumenet ved steady state (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 veje 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 med et dosisregime med en 30 minutters intravenøs infusion på 100-750 mg/m2 hver 3. uge, viste irinotecan en bifasisk eller trifasisk eliminationsprofil. Den gennemsnitlige 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 den terminale fases halveringstid 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 lægemiddeleksponering i plasma sammenlignelig med den, der ses ved 350 mg/m² hos cancerpatienter med normale leverparametre.

Linearitet/ikke-linearitet

En populationsfarmakokinetisk analyse af irinotecan blev foretaget hos 148 patienter med metastaserende colorektal cancer, der var behandlet efter forskellige behandlingsregimer og 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 for irinotecan (CPT-11) og SN-38 øges proportionalt med administreret dosis af CPT-11; farmakokinetikken er uafhængig af antallet af tidligere cyklusser og behandlingsregime.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske data

Intensiteten af de vigtigste toksiske virkninger, der opleves ved brug af irinotecan (f.eks. leukoneutropeni og diarré), er relateret til eksponeringen (AUC) af aktivstoffet og metabolitten SN-38. Der er fundet signifikante korrelationer mellem både den observerede hæmatologiske toksicitet (fald i de hvide blodlegemer og neutrofiler ved nadir), diarréens voldsomhed og de målte AUC-værdier af irinotecan og metabolitten SN-38 i monoterapi.

Patienter med reduceret aktivitet af UGT1A1:

Uridin-diphosphat-glucuronosyl-transferase 1A1 (UGT1A1) er involveret i den metaboliske deaktivering af SN-38, irinotecans aktive metabolit, til inaktivt 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 genetiske UGT1A1-varianter er UGT1A1\*28 og UGT1A1\*6. Disse varianter og andre medfødte fejl i UGT1A1-ekspression (som f.eks. Crigler-Najjar og Gilberts syndrom) er forbundet med nedsat aktivitet af dette enzym.

Patienter, der er dårlige UGT1A1-metabolisatorer (f.eks. homozygote for varianterne UGT1A1\*28 eller UGT1A1\*6) har øget risiko for at få svære bivirkninger, såsom neutropeni eller diarré, efter administration af irinotecan, som følge af SN-38-akkumulering. Ifølge data fra flere metaanalyser er risikoen højere for patienter, der får irinotecan-doser > 180 mg/m2 (se pkt. 4.4).

Der kan anvendes UGT1A1‑genotypebestemmelse til at identificere patienter med øget risiko for at få svær neutropeni og diarré. Homozygot UGT1A1\*28 forekommer med en hyppighed på 8‑20 % hos den europæiske, afrikanske, nærøstlige og latinamerikanske befolkning. \*6‑varianten ses næsten ikke hos disse befolkningsgrupper. 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 kromosomafvigningstest på CHO-celler og *in vivo* ved mikronukleustest 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 behandlings­relaterede 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**

Glukose (E620)

Sorbitol (E420)

(S)-mælkesyre (E270)

Natriumhydroxid (til pH-justering) (E524)

Saltsyre, koncentreret (til pH justering) (E507)

Vand

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel er klar til brug, og må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter åbning skal infusionsposen anvendes straks.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning, leveres sterilt i fleksible flerlagede ikke-PVC-infusionsposer (NEXCELTM M312 folie 190 micron klar, 5 lag, polyolefin-folie. Struktur: ydre til indre-CPET/tie/PE/tie/EPC), der er indpakket med en aluminiumspose. Infusionsposeproppen består af en spikeport med en chlorbutyl (latexfri) forbindelse, og en polycarbonat-tilslutningsslange anvendes.

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning, er pakket i æsker, der hver indeholder 1, 5 eller 10 infusionsposer med enkeltdosis af henholdsvis 180 ml, 200 ml, 220 ml eller 240 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis blive markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Håndtering

* beregn den nødvendige dosis, og afgør hvilken størrelse af Irinotecan "Sun"-infusionsposer, der er nødvendig
* undersøg produktpakken for eventuelle skader. Må ikke anvendes, hvis der er tegn på, at der er pillet ved den
* sæt patientspecifik etiket på indpakningen.

*Fjernelse af infusionspose fra indpakningen og inspektion af infusionspose*

- åbn indpakningen ved at rive i slidsen. Må ikke anvendes, hvis indpakningen tidligere har været åbnet eller er beskadiget

- fjern infusionsposen fra indpakningen

- må kun anvendes, hvis infusionspose og forsegling er intakt. Tjek, før administration, for små utætheder ved at klemme fast på posen. Hvis der er utætheder, skal posen og opløsningen kasseres, da sterilitet kan være nedsat

- parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis der observeres partikler og misfarvning, må det ikke anvendes.

*Administration*

* bryd propforseglingen ved at lægge pres på den ene side med hånden
* påsæt sterilt administrationssæt ved hjælp af aseptisk teknik
* se brugsanvisningen, der følger med administrationssættet.

*Forholdsregler*

* må ikke anvendes i serieforbindelse
* der må ikke indføres additiver i infusionsposen
* infusionsvæsken, opløsning, er klar til brug og må ikke blandes med andre lægemidler
* Irinotecan "Sun", infusionsvæske, opløsning, er kun til engangsbrug.

Personale skal være forsynet med passende håndteringsmaterialer, især langærmede kitler, beskyttelsesmasker, hætter, beskyttelsesbriller, sterile engangshandsker, beskyttelsesafdækninger til arbejdsområdet og opsamlingsposer til affald.

Cytotoksiske forberedelser bør ikke håndteres af gravide medarbejdere.

Hvis produktet kommer i kontakt med øjnene, kan det resultere i alvorlig irritation. I sådanne tilfælde skal øjnene vaskes grundigt og straks. Søg læge, hvis irritation vedvarer. Hvis opløsningen kommer i kontakt med huden, skylles det berørte område grundigt med vand. Ekskrementer og opkast skal håndteres med forsigtighed.

Bortskaffelse

Ikke-anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoksiske stoffer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65562

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. august 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. juni 2024