

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Irinotecan Actavis 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af þykkni inniheldur 20 mg af írínótekan hýdróklóríð þríhýdrati, sem jafngildir 17,33 mg/ml af írínótekani. Hvert 2 ml hettuglas af Irinotecan Actavis inniheldur 40 mg af írínótekan hýdróklóríð þríhýdrati, hvert 5 ml hettuglas inniheldur 100 mg af írínótekan hýdróklóríð þríhýdrati, hvert 15 ml hettuglas inniheldur 300 mg af írínótekan hýdróklóríð þríhýdrati og hvert 25 ml hettuglas inniheldur 500 mg af írínótekan hýdróklóríð þríhýdrati.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Sorbitól E420

Natríum

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær litlaus til fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Irinotecan Actavis er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í ristli/endaparmi (colorectal):

- ásamt 5-flúoróúracíli og fólínínsýru hjá sjúklingum sem hafa ekki áður verið meðhöndlaðir með krabbameinslyfjum við langt gengnum sjúkdómi
- eitt sér hjá sjúklingum, þegar hefðbundin meðferð samkvæmt meðferðaráætlun sem felur í sér 5-flúoróúracíl hefur ekki borið árangur.

Írínótekan ásamt cetuximabi er ætlað til meðferðar sjúklinga með krabbamein í ristli/endaparmi, með meinvörpum sem tjá EGFR (viðtaka vaxtaþáttar húðþekju (epidermal growth factor receptor)), þegar meðferð með írínótekani ásamt frumueyðandi meðferð hefur ekki borið árangur.

Írínótekan gefið samhliða 5 flúoróúrasíli, fólínínsýru eða bevacizumabi er ætlað sem fyrsti meðferðarvalkostur fyrir sjúklinga með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfið er einungis ætlað fullorðnum. Irinotecan Actavis innrennslislyf skal gefa með innrennsli í útlæga eða miðlæga bláæð þegar það hefur verið þynnt.

Ráðlagðir skammtar

Einlyfja meðferð (hjá sjúklingum sem hafa áður verið meðhöndlaðir)

Ráðlagður skammtur af írínótekan hýdróklóríð þríhýdrati er 350 mg/m², gefinn sem innrennsli í bláæð á að minnsta kosti 30 – 90 mínútum á þriggja vikna fresti (sjá hér fyrir aftan „Lyfjagjöf“ og kafla 4.4 og 6.6).

Fjöllýfja meðferð (hjá sjúklingum sem hafa ekki áður verið meðhöndlaðir)

Öryggi og verkun írínótekans ásamt 5-flúoróúracíli (5FU) og fólínínsýru (FA) hafa verið metin í eftirfarandi tilvikum (sjá kafla 5.1): Áætlun fyrir írínótekan og 5FU/FA aðra hverja viku.

Ráðlagður skammtur af írínótekan hýdróklóríð þríhýdrati er 180 mg/m² gefinn einu sinni á tveggja vikna fresti sem innrennsli í bláæð á 30 til 90 mínútum, fylgt eftir með innrennsli fólínínsýru og 5-flúoróúracíls.

Varðandi skammta og lyfjagjöf við samhliða meðferð með cetuximabi er vísað til samantektar á eiginleikum þess lyfs.

Yfirleitt er sami skammtur af írínótekani notaður og var notaður í síðustu meðferðarlotum fyrri meðferðaráætlunar með írínótekani. Írínótekan má ekki gefa fyrir en 1 klst. eftir að innrennsli cetuximabs lýkur.

Varðandi skammta og lyfjagjöf við samhliða meðferð með bevacizumabi er vísað til samantektar á eiginleikum þess lyfs.

Skammtaaðlögun

Gefa á írínótekan þegar viðeigandi bati hefur fengist vegna allra aukaverkana í 0. og 1. stig á NCI-CTC kvarða (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) og þegar meðferðartengdur niðurgangur er að fullu hættur.

Við upphaf síðari meðferðarkafli skal minnka skammta Irinotecan Actavis og 5FU þegar það á við, í samræmi við verstu aukaverkanirnar sem komu fram við fyrra innrennsli. Seinka á meðferð um 1 til 2 vikur til að gera sjúklingnum kleift að ná sér af meðferðartengdum aukaverkunum.

Komi eftirfarandi aukaverkanir fram skal minnka skammta af írínótekan hýdróklóríð þríhýdrati og/eða 5FU um 15 til 20% þegar það á við:

- eiturverkanir á blóðmynd (daufkyrningafæð á 4. stigi, daufkyrningafæð með hita (daufkyrningafæð á 3. – 4. stigi og hiti á 2. – 4. stigi), blóðflagnafæð og hvítfrumnafæð (4. stigs)).
- aðrar eiturverkanir en á blóðmynd (3. – 4. stigs).

Fylgja verður ráðleggingum um skammtabreytingar cetuximabs, þegar það er gefið ásamt írínótekani, skv. samantekt á eiginleikum cetuximabs.

Ráðleggingar um skammtabreytingar bevacizumabs, þegar það er gefið ásamt írínótekani/5FU/FA, er að finna í samantekt á eiginleikum bevacizumabs.

Meðferðarlengd:

Meðferð með írínótekani skal halda áfram þar til greinilegur framgangur verður á sjúkdómnum eða eituráhrif óásættanleg.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Við einlyfja meðferð: Upphafsskammtur af Irinotecan Actavis ætti að ráðast af bílirúbíni í blóði (allt að 3 föld eðlileg efri mörk) hjá sjúklingum með færnis skor ≤ 2.

Hjá þessum sjúklingum með hækkað bílirúbín í blóði og prótrombín tíma sem er lengri en 50% minnkar úthreinsun írínótekans (sjá kafla 5.2) og eykst því hættu á eiturverkunum á blóð. Því á að gera heildar blóðfrumnatalningu vikulega hjá þessum sjúklingahópi.

- Hjá sjúklingum sem eru með bílirúbín allt að 1,5 föld eðlileg efri mörk er ráðlagður skammtur af írínótekan hýdróklóríð þríhýdrati 350 mg/m².
- Hjá sjúklingum sem eru með bílirúbín á bilinu 1,5 til 3 föld eðlileg efri mörk er ráðlagður skammtur af írínótekan hýdróklóríð þríhýdrati 200 mg/m².
- Sjúklinga sem eru með bílirúbín yfir 3 földum eðlilegum efri mörkum á ekki að meðhöndla með írínótekani (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með írínótekani samtímis öðrum lyfjum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi írínótekan þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir á þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2).

Aldraðir

Engar sértækar lyfjahvarfarannsóknir hafa verið gerðar hjá öldruðum. Skammta ætti þó að ákvarða með varúð hjá þessum sjúklingahópi vegna aukinnar tíðni á hægari líkamsstarfsemi. Nákvæmara eftirlit er nauðsynlegt hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4).

Börn

Írínótekan er ekki ætlað börnum.

Lyfjagjöf

Irinotecan Actavis er frumueyðandi. Sjá upplýsingar varðandi þynningu og sérstakar varúðarráðstafanir varðandi förgun og aðra meðhöndlun í kafla 6.6.

Irinotecan Actavis skal hvorki gefa með stakri inndælingu (bolus) í bláæð, né innrennsli í bláæð á minna en 30 mínútum eða meira en 90 mínútum.

Meðferðarlengd

Meðferð með írínótekani skal halda áfram þar til greinilegversnun verður á sjúkdómnum eða eituráhrif óásættanleg.

4.3 Frábendingar

- Langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum og/eða teppa í þörmum (sjá kafla 4.4).
- Saga um alvarlegt ofnæmi fyrir írínótekan hýdróklóríð þríhýdrati eða fyrir einhverju hjálparefnanna.
- Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.4 og kafla 4.6).
- Bílirúbín > 3 föld eðlileg efri mörk (sjá kafla 4.4).
- Alvarlega skert starfsemi í beinmerg.
- WHO færniskor > 2.
- Samtímis notkun Jóhannesarjurtar (sjá kafla 4.5).
- Varðandi aðrar frábendingar gegn notkun cetuximabs eða bevacizumabs er vísað til samantektar á eiginleikum þessara lyfja.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Irinotecan Actavis á einungis að nota á sjúkradeildum sem eru sérhæfðar í gjöf frumueyðandi lyfja og það á eingöngu að gefa undir stjórn sérfræðings í krabbameinslækningum.

Í ljósi eðlis og tíðni aukaverkana skal einungis ávísa Irinotecan Actavis í eftirfarandi tilvikum, þegar væntanlegur ávinningur hefur verið veginn og metinn gegn hugsanlegri áhættu meðferðar:

- áhættusjúklingar, einkum þeir sem hafa WHO færnikor = 2.
- í þeim fáu og mjög sjaldgæfu tilvikum þar sem talið er að sjúklingur eigi erfitt með að fylgja ráðleggingum um ráðstafanir vegna aukaverkana (þörf á tafarlausri og langvarandi hægðastoppandi meðferð ásamt mikilli vökvaneyslu, komi fram síðbúinn niðurgangur). Nákvæmt eftirlit á sjúkrahúsi er ráðlagt hjá þessum sjúklingum.

Þegar Irinotecan Actavis er notað eitt sér er því venjulega ávísað til gjafar á þriggja vikna fresti. Hins vegar má íhuga að gefa lyfið vikulega (sjá kafla 5.1) hjá sjúklingum sem þarfnast nánara eftirlits eða sérstök hættu er á að þeir fái alvarlega daufkyrningafæð.

Síðkominn niðurgangur

Sjúklingum skal gerð grein fyrir hættu á síðkomnum niðurgangi sem getur komið fram meira en 24 klst. eftir gjöf írínótekans og hvenær sem er fram að næstu meðferðarlotu. Við einlyfja meðferð var miðgildi þess tíma þegar þunnar hægðir komu fyrst fram, 5 dagar eftir innrennsli írínótekan hýdróklóríð þríhýdrats. Sjúklingar eiga tafarlaust að segja læknum frá því þegar niðurgangur byrjar og hefja strax viðeigandi meðferð.

Sjúklingar sem eru í aukinni hættu á að fá niðurgang eru þeir sem áður hafa fengið kviðarholts-/grindarholts geislameðferð, sjúklingar sem í upphafi eru með óhóflega hvítkornafjölgun í blóði (hyperleucocytosis), þeir sem hafa færnikor ≥ 2 og konur. Ef niðurgangur er ekki meðhöndlaður á viðeigandi hátt, getur hann orðið lífshættulegur, einkum ef sjúklingurinn er á sama tíma með daufkyrningafæð.

Strax við fyrstu fljótandi hægðirnar á sjúklingur að byrja mikla neyslu drykkja sem innihalda sölt og þegar í stað skal hefja viðeigandi stemmandi meðferð. Stemmandi meðferðinni er ávísað á sjúkradeildinni þar sem írínótekan hýdróklóríð þríhýdrat var gefið. Þegar sjúklingar eru útskrifaðir af sjúkrahúsinu eiga þeir að fá lyfin sem þeim var ávísað þannig að þeir geti meðhöndlað niðurganginn um leið og hann byrjar. Sjúklingar eiga einnig að upplýsa læknum eða einhvern á deildinni þar sem írínótekan hýdróklóríð þríhýdrat var gefið þegar/ef niðurgangur kemur fram.

Stemmandi meðferð sem nú er mælt með eru stórir skammtar af lóperamíði (upphafsskammtur 4 mg og síðan 2 mg á 2 klst. fresti). Þessari meðferð skal halda áfram í 12 klst. eftir síðustu fljótandi hægðir og ætti ekki að breyta henni. Vegna hættu á þarmalömun má ekki undir nokkrum kringumstæðum gefa lóperamíð í þessum skömmtum lengur en í 48 klst. samfleytt, eða í minna en 12 klst.

Auk stemmandi meðferðar skal hefja fyrirbyggjandi meðferð með breiðvirku sýklalyfi þegar niðurgangur er samtímis alvarlegri daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga < 500 frumur/mm³).

Auk sýklalyfjameðferðar er innlögð á sjúkrahús ráðlögð til að ná stjórn á niðurganginum í eftirtöldum tilvikum:

- Niðurgangur ásamt hita.
- Alvarlegur niðurgangur (þörf á vökvagjöf í æð).
- Niðurgangur varir í meira en 48 klst. frá því meðferð með stórum skömmtum af lóperamíði er hafin.

Ekki á að gefa lóperamíð sem fyrirbyggjandi meðferð, jafnvel þó að sjúklingar hafi fengið síðkominn niðurgang eftir fyrri lyfjagjafir.

Hjá sjúklingum sem fá alvarlegan niðurgang, er mælt með að minnka skammta við síðari meðferðarlotur (sjá kafla 4.2).

Blóðsjúkdómafræði

Mælt er með því að heildarblóðfrumnatalning sé gerð vikulega meðan á írínótekan meðferð stendur. Upplýsa á sjúklinga um hættu á daufkyrningafæð og þýðingu hækkaðs líkamshita.

Daufkyrningafæð með hita (hiti > 38°C og fjöldi daufkyrninga ≤ 1.000 frumur/mm³) skal tafarlaust meðhöndla á sjúkrahúsi með breiðvirku sýklalyfi gefnu í bláæð.

Ráðlagt er að minnka skammta við síðari lyfjagjöf hjá sjúklingum sem hafa fengið alvarlegar aukaverkanir á blóðmynd (sjá kafla 4.2).

Aukin hætta er á sýkingum og eiturveknum á blóðmynd hjá sjúklingum með alvarlegan niðurgang. Hjá sjúklingum með alvarlegan niðurgang skal gera heildarblóðfrumnatalningu.

Skert lifrarstarfsemi

Prófanir á lifrarstarfsemi skal gera áður en meðferð hefst og á undan hverri meðferðarlotu.

Vikulegar blóðfrumnatalningar skal gera hjá sjúklingum með hækkað bílirúbín (bílirúbín gildi á bilinu 1,5 til 3 föld eðlileg efri mörk) vegna skertrar úthreinsunar írínótekans (sjá kafla 5.2) sem eykur hættu á eiturveknum á blóð hjá þessum hópi.

Gera skal blóðfrumnatalningu vikulega hjá þessum sjúklingahópi. Ekki ætti að nota írínótekan meðferð hjá sjúklingum með bílirúbín > 3 föld eðlileg efri mörk; (sjá kafla 4.3).

Ógleði og uppköst

Fyrirbyggjandi meðferð með uppsöluhemjandi lyfi er ráðlögð fyrir hverja gjöf írínótekans.

Oft hefur verið greint frá ógleði og uppköstum. Sjúklinga með uppköst tengd síðkomnum niðurgangi á að leggja strax inn á sjúkrahús til meðferðar.

Brátt kólínvirkt heilkenni

Ef brátt kólínvirkt heilkenni kemur fram (skilgreint sem snemmkominn niðurgangur og ýmis önnur einkenni svo sem aukin svitamyndun, kviðkrampar, tárarensli, ljósopsþrenging og aukin munnvatnsmyndun) skal gefa atrópínsúlfat (250 míkróg undir húð) nema frábending sé til staðar (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með astma. Ráðlagt er að gefa atrópínsúlfat sem fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum sem fengið hafa brátt og alvarlegt kólínvirkt heilkenni í kjölfar fyrri írínótekan lyfjagjafar.

Sjúkdómar í öndunarfarum

Millivefslungnasjúkdómur, sem lýsir sér sem lungnaíferð, kemur sjaldan fram við írínótekanmeðferð. Millivefslungnasjúkdómur getur verið banvænn. Meðal áhættuþátta, sem hugsanlega eru tengdir myndun millivefslungnasjúkdóms, er notkun lyfja sem hafa eiturvekanir á lungu, geislameðferð og bakteríuörvandi þættir. Fylgjast á vel með einkennum öndunarfarasjúkdóma hjá sjúklingum í áhættuhópi áður en meðferð með írínótekani hefst og meðan á henni stendur.

Aldraðir

Vegna aukinnar tíðni skertrar líkamsstarfsemi, einkum lifrarstarfsemi, hjá öldruðum sjúklingum, skal gæta varúðar við ákvörðun skammta af Irinotecan Actavis hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með þarmateppu

Ekki má meðhöndla sjúklinga með Irinotecan Actavis fyrr en þarmateppan er horfin (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og kafla 5.2).

Aðrir

Þar sem Irinotecan Actavis inniheldur sorbitól hentar það ekki þeim sem eru með arfgengt frúktósaóþol.

Í fáeinum tilvikum hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi, lágþrýstingi eða blóðrásarbilun hjá sjúklingum sem urðu fyrir ofþornun vegna niðurgangs og/eða uppkasta, eða fengu blóðsýkingu.

Nota verður getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að henni lýkur.

Samhliða notkun írínótekans og öflugra CYP3A-hemla (t.d. ketókónazóls) eða örva (t.d. rífampisíns, karbamazepíns, fenóbarbitals, fenýtóíns, Jóhannesarjurtar) getur breytt umbrotum írínótekans og hana ætti því að forðast (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki er hægt að útiloka milliverkun milli írínótekans og vöðvaslakandi lyfja. Írínótekan hefur andkólínesterasa verkun, en lyf með andkólínesterasa verkun geta lengt tauga-vöðva hamlandi verkun súxametóns og verkað gegn tauga-vöðvahamlandi áhrifum lyfja sem ekki valda afskautun (non-polarising).

Í nokkrum rannsóknum hefur verið sýnt fram á, að samtímis gjöf CYP3A örvandi krampaleysandi lyfja (t.d. karbamazepíns, fenóbarbitals eða fenýtóíns) leiði til minni útsetningar fyrir írínótekani, SN-38 og SN-38 glúkúróníði og minni lyfhrifa. Áhrif slíkra krampaleysandi lyfja komu fram með að lágmarki 50% minnkun á AUC fyrir SN-38 og SN-38G. Auk virkjunar á cýtókróm P450 3A ensínum, getur aukin glúkúróníðsamtenging og aukinn útskilnaður með galli skipt máli við að draga úr útsetningu fyrir írínótekani og umbrotsefnum þess.

Í einni rannsókn hefur verið sýnt fram á, að samtímis gjöf ketókónazóls olli 87% minnkun á AUC fyrir APC og 109% stækkun á AUC fyrir SN-38 samanborið við írínótekan sem gefið er eitt sér.

Gæta skal varúðar við samhliða gjöf lyfja sem vitað er að hamlar (t.d. ketókónazól) eða örva (t.d. karbamazepín, fenóbarbitón, fenýtóín, rífampisín) umbrot með cýtókróm P450 3A. Forðast ætti samhliða gjöf írínótekans og lyfja sem hamlar eða örva þennan umbrotsferil þar sem það getur breytt umbrotum írínótekans (sjá kafla 4.4).

Í líttilli rannsókn á lyfjahvörfum (n=5) þar sem 350 mg/m² af írínótekani voru gefin samtímis 900 mg af Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) kom í ljós 42% lækkun á þéttni virks umbrotsefnis írínótekans, SN-38, í plasma. Jóhannesarjurt minnkar þéttni SN-38 í plasma. Því ætti ekki að gefa Jóhannesarjurt samtímis írínótekani (sjá kafla 4.3).

Samhliða gjöf 5-flúoróúracíls/fólínínsýru í samsettri lyfjameðferð höfðu engin áhrif á lyfjahvörf írínótekans.

Engar vísbendingar eru um að cetuximab hafi áhrif á öryggi meðferðar með írínótekani eða öfugt.

Í einni rannsókn var blóðþéttni írínótekans svipuð hjá sjúklingum sem fengu írínótekan/5FU/FA ein sér eða ásamt bevacizumabi. Þéttni SN-38, virks umbrotsefnis írínótekans, var mæld í undirhópi sjúklinga (u.þ.b. 30 í hvorum meðferðarhópi). Þéttni SN-38 var að meðaltali 33% hærri hjá sjúklingum sem fengu írínótekan/5FU/FA samhliða bevacizumabi samanborið við þá sem fengu írínótekan/5FU/FA eingöngu. Vegna mikils mismunar milli sjúklinga og takmarkaðrar sýnatöku er ekki víst að aukin blóðþéttni SN-38 hafi verið af völdum bevacizumabs. Lítil aukning var á tíðni niðurgangstilfella og hvítfrumnafæðar. Oftar þurfti að minnka skammt írínótekans hjá sjúklingum sem fengu írínótekan/5FU/FA samhliða bevacizumabi.

Hjá sjúklingum sem fá alvarlegan niðurgang, hvítfrumnafæð eða daufkyrningafæð við gjöf bevacizumabs samhliða írínótekani ætti að breyta skammti írínótekans eins og lýst er í kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun írínótekan hjá barnshafandi konum. Sýnt hefur verið fram á að írínótekan veldur fósturvísiseitrun, fóstureitrun og vansköpunum hjá kanínum og rottum. Þess vegna má ekki nota Irinotecan Actavis á meðgöngu (sjá kafla 4.3 og kafla 4.4).

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri sem fá Irinotecan Actavis að forðast þungun og að þær eigi tafarlaust að upplýsa lækinn sem stjórnar meðferðinni ef þungun á sér stað (sjá kafla 4.3 og kafla 4.4).

Konur á barneignaraldri og einnig karlsjúklingar verða að nota getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir að henni lýkur.

Brjóstgjöf

Hjá mjólkandi rottum greindist ¹⁴C-írínótekan í mjólk. Ekki er vitað hvort írínótekan skilst út í brjóstamjólk hjá konum. Vegna hugsanlegrar hættu á eiturveikunum hjá brjóstmylkingum skal hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með írínótekani stendur (sjá kafla 4.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vara skal sjúklinga við hættu á svima eða sjóntruflunum, sem geta komið fram innan 24 klst. frá írínótekan gjöf og ráðleggja þeim að hvorki aka né stjórna vélum ef þessi einkenni koma fram.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir þær sem taldar eru upp í þessum kafla eiga við um írínótekan. Engar vísbendingar eru um að cetuximab hafi áhrif á öryggi meðferðar með írínótekani og öfugt. Í samsettri meðferð með cetuximabi, voru þær viðbótar aukaverkanir sem greint var frá þær sömu og búast má við þegar um meðferð með cetuximabi er að ræða (svo sem þrymlalík útbrot 88%). Þess vegna er einnig vísað til samantektar um cetuximab.

Varðandi upplýsingar um aukaverkanir þegar samtímis er gefið bevacizumab er vísað til samantektar á eiginleikum þess.

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum með hugsanleg eða líkleg tengsl við gjöf írínótekan hýdróklóríð þríhýdrats hjá 765 sjúklingum við ráðlagðan 350 mg/m² skammt í einlyfja meðferð og hjá 145 sjúklingum sem fengu meðferð með írínótekan hýdróklóríð þríhýdrat samtímis meðferð með 5FU/FA á tveggja vikna fresti í ráðlögðum skammti 180 mg/m².

Áætluð tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Meltingarfæri

Síðkominn niðurgangur

Niðurgangur (sem kemur fram þegar liðnar eru meira en 24 klst. frá lyfjagjöf) er skammtatakmarkandi eiturveikun Irinotecan Actavis.

Við einlyfja meðferð:

Mjög algengar: Alvarlegur niðurgangur kom fram hjá 20% sjúklinga sem fylgja leiðbeiningum um meðferð við niðurgangi. Af þeim meðferðarlotum sem unnt hefur verið að leggja mat á hefur alvarlegur niðurgangur komið fram í 14% tilvika. Miðgildi tíma fram að fyrstu fljótandi hægðum var 5 dagar eftir írínótekan hýdróklóríð þríhýdrat innrennsli.

Við fjöllyfja meðferð:

Mjög algengar: Alvarlegur niðurgangur kom fram hjá 13,1% sjúklinga sem fylgja leiðbeiningum um meðferð við niðurgangi. Af þeim meðferðarlotum sem unnt hefur verið að leggja mat á hefur alvarlegur niðurgangur komið fram í 3,9% tilvika.

Sjaldgæfar:

Greint hefur verið frá sýndarhimmuristilbólgu (pseudomembraneous colitis), sem í einu tilviki var talin af völdum bakteríu (*Clostridium difficile*).

Ógleði og uppköst

Við einlyfja meðferð:

Mjög algengar: Alvarleg ógleði og uppköst komu fram hjá um 10% þeirra sjúklinga sem fengu uppsöluhemjandi lyf.

Við fjöllyfja meðferð:

Algengar: Lægri tíðni alvarlegrar ógleði (2,1% sjúklinga) og uppkasta (2,8% sjúklinga) kom fram.

Ofþornun

Algengar: Ofþornun, hefur komið fram í tengslum við niðurgang og/eða uppköst.

Sjaldgæfar: Greint hefur verið frá skertri nýrnastarfsemi, lágþrýstingi eða blóðrásarbilun hjá sjúklingum sem urðu fyrir ofþornun tengdri niðurgangi og/eða uppköstum.

Önnur einkenni frá meltingarvegi

Algengar: Hægðatregða í tengslum við írínótekan og/eða lóperamíð hefur komið fram og skiptist á milli:

- við einlyfja meðferð: hjá innan við 10% sjúklinga.

- við fjöllyfja meðferð: hjá 3,4% sjúklinga.

Sjaldgæfar: Þarmateppa, garnastífla eða blæðingar í meltingarvegi

Mjög sjaldgæfar: Ristilbólga, þar á meðal botnrilstilsbólga (thyphlitis), ristilbólga vegna blóðþurrðar og sáraristilsbólga og göt í þörmum. Greint hefur verið frá brisbólgu, með eða án einkenna í tengslum við írínótekan meðferð.

Önnur og væg einkenni eru lystarleysi, kviðverkir og slímbólga.

Blóð og eitlar

Daufkyrningafæð er skammtatakmarkandi eiturvekun. Daufkyrningafæðin gekk til baka og var ekki uppsöfnuð (cumulative); að jafnaði liðu 8 dagar að lággildi hvort sem einlyfja meðferð eða fjöllyfja meðferð var notuð.

Við einlyfja meðferð:

Mjög algengar: Daufkyrningafæð sást hjá 78,7% sjúklinga og var alvarleg (fjöldi daufkyrninga < 500 frumur/mm³) hjá 22,6% sjúklinga. Í þeim meðferðarlotum sem unnt var að leggja mat á var fjöldi daufkyrninga minni en 1.000 frumur/mm³ í 18% tilvika þar af var fjöldi daufkyrninga < 500 frumur/mm³ í 7,6% tilvika. Fullum bata var venjulega náð á 22. degi.

Greint var frá blóðleysi hjá 58,7% sjúklinga (8% með blóðrauða <80 g/l og 0,9% með blóðrauða <65 g/l).

Algengar: Greint var frá hita ásamt alvarlegri daufkyrningafæð hjá 6,2% sjúklinga í 1,7% meðferðarlotna. Sýkingar komu fram hjá um 10,3% sjúklinga (2,5% meðferðarlotna) og tengdust alvarlegri daufkyrningafæð hjá um 5,3% sjúklinga (1,1% meðferðarlotna) og leiddu til dauða í 2 tilvikum.

Blóðflagnafæð (< 100.000 frumur/mm³) kom fram hjá 7,4% sjúklinga og í 1,8% meðferðarlotna þar sem 0,9% sjúklinga voru með blóðflagnafjölda ≤ 50.000 frumur/mm³ og í 0,2% meðferðarlotna.

Næstum allir sjúklingar höfðu náð bata á 22. degi.

Við fjöllyfja meðferð:

Mjög algengar: Daufkyrningafæð sást hjá 82,5% sjúklinga og var alvarleg (fjöldi daufkyrninga < 500 frumur/mm³) hjá 9,8% sjúklinga. Í þeim meðferðarlotum sem unnt var að leggja mat á var fjöldi daufkyrninga minni en 1.000 frumur/mm³ í 67,3% tilvika þar af var fjöldi daufkyrninga < 500 frumur/mm³ í 2,7% tilvika. Fullum bata var venjulega náð innan 7-8 daga.

Greint var frá blóðleysi hjá 97,2% sjúklinga (2,1% með blóðrauða <80 g/l).

Blóðflagnafæð (< 100.000 frumur/mm³) kom fram hjá 32,6% sjúklinga og í 21,8% meðferðarlotna.

Engin alvarleg blóðflagnafæð (< 50.000 frumur/mm³) hefur komið fram. Einu sinni hefur verið greint frá óverulegri blóðflagnafæð með mótefnum gegn blóðflögum.

Algengar: Greint var frá hita með alvarlegri daufkyrningafæð hjá 3,4% sjúklinga og í 0,9% meðferðarlotna.

Sýkingar komu fram hjá um það bil 2% sjúklinga (0,5% meðferðarlotna) og tengdist alvarlegri daufkyrningafæð hjá um 2,1% sjúklinga (0,5% meðferðarlotna) og leiddi í einu tilviki til dauða.

Sýkingar af völdum baktería og sníkjudýra

Sjaldgæfar: Skert nýrnastarfsemi, lágþrýstingur og blóðrásarbilun hefur komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið blóðsýkingu.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Brátt kólínvirkt heilkenni

Algengar: Alvarlegt, brátt kólínvirkt heilkenni, sem gekk til baka, kom fram hjá 9% sjúklinga sem fengu einlyfja meðferð og hjá 1,4% sjúklinga sem fengu fjöllyfja meðferð. Helstu einkenni voru skilgreind sem snemmkominn niðurgangur og ýmis önnur einkenni svo sem kviðverkir, tárubólga, nefslímubólga, lágþrýstingur, æðavíkkun, aukin svitamyndun, kuldahtrollur, lasleiki, sundl, sjóntruflanir, ljósopsþrenging og aukin tára- og munnvatnsmyndun, sem komu fram meðan á írínótekan hýdróklóríð þríhýdrat innrennsli stóð eða innan 24 klst. eftir innrennsli.

Þessi einkenni hverfa eftir að atrópín er gefið (sjá kafla 4.4).

Alvarlegt þróttleysi kom fram hjá innan við 10% sjúklinga sem fengu einlyfja meðferð og hjá 6,2% sjúklinga í fjöllyfja meðferð. Ekki hefur verið sýnt fram á skýr orsakatengsl við írínótekan.

Hiti án sýkingar og án samtímis alvarlegrar daufkyrningafæðar kom fram hjá 12% sjúklinga sem fengu einlyfja meðferð og hjá 6,2% sjúklinga sem fengu fjöllyfja meðferð.

Sjaldgæfar: Greint hefur verið frá vægum einkennum á innrennslisstað.

Hjarta

Mjög sjaldgæfar: Háþrýstingur meðan á innrennsli lyfsins stendur eða í kjölfar þess.

Öndunarferi, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Millivefslungnasjúkdómur, sem lýsir sér sem íferð í lungum. Greint hefur verið frá snemmkomnum áhrifum eins og mæði (sjá kafla 4.4).

Húð og undirhúð

Mjög algengar: Hárlos sem gengur til baka.

Sjaldgæfar: Væg einkenni frá húð.

Ónæmiskerfi

Sjaldgæfar: Væg ofnæmisviðbrögð

Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmis/ópolsviðbrögð.

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög sjaldgæfar: Greint hefur verið frá snemmkomnum áhrifum eins og vöðvasamdrætti eða krömpum og breyttu húðskyni.

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Við fjöllyfja meðferð sást skammvinn aukning í sermi (1. og 2. stigs) af ALT (alanín amínótransfeasa), AST (aspartat amínótransferasa), alkalísks fosfatasa eða bílirúbíns hjá 15%, 11%, 11% og 10% sjúklinga, talið í sömu röð, án þess að um væri að ræða framgang lifrarmeinvarpa. Tímabundið 3. stig sást hjá 0%, 0%, 0% og 1% sjúklinga talið í sömu röð og hér að framan, 4. stig sást ekki.

Algengar: Við einlyfja meðferð hefur skammvinn og væg eða miðlungi alvarleg aukning transamínasa í sermi komið fram hjá 9,2% sjúklinga, alkalísks fosfatasa í sermi hjá 8,1% sjúklinga eða bílirúbíns í sermi hjá 1,8% sjúklinga án þess að um væri að ræða framgang lifrarmeinvarpa. Skammvinn, væg til miðlungs mikil, hækkun á kreatínínildum í sermi hefur komið fram hjá 7,3% sjúklinga.

Mjög sjaldgæfar: Kalíum- og natríumlækkun í blóði, einkum vegna niðurgangs og uppkasta.

Örsjaldan koma fyrir: Hækkun á amýlasa og/eða lípasa.

Taugakerfi

Örsjaldan koma fyrir: Skammvinnar taltruflanir í tengslum við írínótekan innrennsli.

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá ofskömmun með skömmum sem eru allt að u.þ.b. tvöfaldir ráðlagðir skammtar, sem getur verið banvæn. Mikilvægustu aukaverkanirnar sem fram komu voru alvarleg daufkyrningafæð og alvarlegur niðurgangur. Ekkert mótefni gegn írínótekani er þekkt. Hefja skal ýrústu gjörgæslu til að koma í veg fyrir ofþornun af völdum niðurgangs og til að meðhöndla allar sýkingar sem gætu komið upp.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC flokkur: L01XX19

Rannsóknaniðurstöður

Írínótekan er hálfamtengd afleiða kamptótekíns. Það er krabbameinslyf sem hemur DNA tóþóísómerasa I á sértækan hátt. Lyfið umbrotnar í flestum vefjum yfir í SN-38 fyrir tilstilli karboxýlesterasa en komið hefur í ljós að SN-38 er virkara en írínótekan í hreinum tóþóísómerasa I og hefur meiri frumueyðandi verkun en írínótekan gegn ýmsum æxlisfrumulínum músa og manna. Hömlun á DNA tóþóísómerasa I með írínótekani eða SN-38 leiðir til einstregja DNA skemmda sem hamla DNA eftirmyndun og eru þannig orsök frumueyðandi eiginleika. Þessi frumueyðandi verkun reyndist tímaháð og var sértæk fyrir S-fasa.

In vitro þekkir P-glykóprótein MDR ekki írínótekan og SN-38 marktækt og írínótekan hefur frumueyðandi verkun gegn frumulínum sem eru ónæmar fyrir doxórúbisíni og vínblastíni

Enn fremur hefur írínótekan breiða verkun gegn æxlum *in vivo*, í músa- og rottuæxlalíkönum (P03 briskirtilsgangakrabbameini, MA16/C brjóstakrabbameini, C38 og C51 ristilkrabbameini) og gegn ósamgena græðlingum (xenograft) úr mönnum (Co-4 ristilkrabbamein, Mx-1 brjóstakrabbamein, ST-15 og SC-16 magakrabbamein). Írínótekan er einnig virkt gegn æxlum sem tjá P-glykópróteinið MDR (vínkrístín- og doxórúbisínþolin P388 hvítblæði).

Auk áhrifa írínótekans á æxli er mikilvægasta lyfjafræðilega verkun írínótekans hömlun á asetýlkólfínesterasa.

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum

Einlyfja meðferð: Klínískar II/III. stigs rannsóknir voru gerðar hjá fleiri en 980 sjúklingum sem fengu lyfjameðferð á 3ja vikna fresti og sem höfðu krabbamein í ristli/endaparmi með meinvörpum og höfðu ekki svarað fyrri meðferð með 5-flúoróúracíli. Virkni írínótekans var metin hjá 765 sjúklingum sem í upphafi rannsóknar voru með staðfesta versnun sjúkdóms á 5-flúoróúracílmeðferð.

III. stig

	Írínótekan samanborið við stuðningsmeðferð			Írínótekan samanborið við 5FU		
	Írínótekan hýdróklóríð þríhýdrat n=183	Stuðnings- meðferð n=90	p gildi	Írínótekan hýdróklóríð þríhýdrat n=127	5FU n=129	p gildi
Lifandi og án versunar sjúkdóms eftir 6 mánuði (%)	Á ekki við	Á ekki við		33,5 ^{*)}	26,7	p=0,03
Lifandi eftir 12 mánuði (%)	36,2 ^{*)}	13,8	p=0,0001	44,8 ^{*)}	32,4	p=0,0351
Miðgildi líftíma (mánuðir)	9,2 ^{*)}	6,5	p=0,0001	10,8 ^{*)}	8,5	p=0,0351

*): Tölfræðilega marktækur munur.

Í II. stigs rannsóknum sem gerðar voru hjá 455 sjúklingum sem fengu lyfjameðferð á þriggja vikna fresti voru 30% sjúklinga lifandi og án versunar sjúkdómsins að 6 mánuðum liðnum og miðgildi líftíma var 9 mánuðir. Miðgildi tíma þar til sjúkdómurinn versnaði var 18 vikur.

Einnig hafa verið gerðar II. stigs rannsóknir, án samanburðar, hjá 304 sjúklingum sem gefinn var 125 mg/m² skammtur með innrennsli í bláæð á 90 mínútum vikulega í 4 vikur og síðan var gert 2 vikna hlé á lyfjagjöf. Í þessum rannsóknum var miðgildi þess tíma þar til sjúkdómurinn versnaði 17 vikur og miðgildi líftíma var 10 mánuðir. Svipað öryggi kom fram þegar 193 sjúklingum var gefinn 125 mg/m² upphafsskammtur vikulega í samanburði við lyfjameðferð á þriggja vikna fresti. Miðgildi tíma að fyrstu fljótandi hægðum var 11 dagar.

Fjöllýfja meðferð: Gerð var III. stigs rannsókn hjá 385 sjúklingum með krabbamein í ristli/endaparmi með meinvörpum sem voru að fá fyrstu meðferð sem var annað hvort á tveggja vikna fresti (sjá kafla 4.2) eða vikuleg. Þegar lyfið er gefið á tveggja vikna fresti er á 1. degi aðra hvora viku gefinn 180 mg/m² skammtur af írínótekan hýdróklóríð þríhýdrati og síðan fólínínsýra með innrennsli (200 mg/m² sem innrennsli í bláæð á 2 klst.) og 5-flúoróúracíl (400 mg/m² sem inndæling (bolus) í bláæð og þar á eftir 600 mg/m² sem innrennsli í bláæð á 22 klst.).

Á 2. degi eru fólínínsýra og 5-flúoróúracíl gefin í sömu skömmtum og með sama hætti.

Við vikulega lyfjagjöf er gefinn 80 mg/m² skammtur af írínótekan hýdróklóríð þríhýdrati og síðan fólínínsýra með innrennsli (500 mg/m² sem innrennsli í bláæð á 2 klst.) og síðan 5-flúoróúracíl (2.300 mg/m² sem innrennsli í bláæð á 24 klst.) í 6 vikur.

Í rannsókninni á fjöllýfja meðferð með þeim tveimur aðferðum til skömmtunar sem lýst er hér að framan var virkni írínótekans metin hjá 198 sjúklingum sem fengu meðferð:

	Fjölylfja meðferð (n=198)		Lyfjagjöf vikulega (n=50)		Lyfjagjöf á 2 vikna fresti (n=148)	
	Írínótekan hýdróklóríð þríhýdrat +5FU/FA	5FU/FA	Írínótekan hýdróklóríð þríhýdrat +5FU/FA	5FU/FA	Írínótekan hýdróklóríð þríhýdrat +5FU/FA	5FU/FA
Hlutfall svörunar (%) p gildi	40,8 ^{*)}	23,1 ^{*)} p<0,001	51,2 ^{*)}	28,6 ^{*)} p=0,045	37,5 ^{*)}	21,6 ^{*)} p=0,005
Miðgildi tíma að sjúkdóms- versnun (mánuðir) p gildi	6,7	4,4 p<0,001	7,2	6,5 Ekki marktækt	6,5	3,7 p=0,001
Miðgildi tíma sem svörun varir (mánuðir) p gildi	9,3	8,8 Ekki marktækt	8,9	6,7 p=0,043	9,3	9,5 Ekki marktækt
Miðgildi tíma svörunar og stöðugs ástands sjúklings (mánuðir) p gildi	8,6	6,2 p<0,001	8,3	6,7 Ekki marktækt	8,5	5,6 p=0,003
Miðgildi tíma þar til meðferð bregst (mánuðir) p gildi	5,3	3,8 p=0,0014	5,4	5,0 Ekki marktækt	5,1	3,0 p<0,001
Miðgildi líf tíma (mánuðir) p gildi	16,8	14,0 p=0,028	19,2	14,1 Ekki marktækt	15,6	13,0 p=0,041

5FU: 5-flúoróúracíl

FA: Fólínínsýra

^{*)}: Samkvæmt greiningu á þátttakendum í rannsóknaráætlun.

Við vikulega lyfjagjöf var tíðni alvarlegs niðurgangs 44,4% hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með írínótekani ásamt 5FU/FA og 25,6% hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með 5FU/FA eingöngu. Tíðni alvarlegrar daufkyrningafæðar (fjöldi daufkyrninga < 500 frumur/mm³) var 5,8% hjá sjúklingnum sem meðhöndlaðir voru með írínótekani ásamt 5FU/FA og 2,4% hjá sjúklingnum sem meðhöndlaðir voru með 5FU/FA eingöngu.

Til viðbótar var miðgildi þess tíma þar til sjúklingi fór að versna, marktækt lengri hjá þeim hópi sem fékk írínótekan ásamt öðrum lyfjum en hjá þeim sem fengu eingöngu 5FU/FA (p=0,046).

Í þessari III. stigs rannsókn voru lífsgæði metin og til þess var notaður EORTC QLQ-C30 spurningalisti. Lengri tími leið þar til sjúklingum fór augljóslega að versna í þeim hópi sem fékk írínótekan. Framgangur lífsgæða (Global Health Status/Quality of life) var lítilliga betri hjá þeim hópi sem fékk írínótekan ásamt öðrum lyfjum þótt munurinn væri ekki marktækur, en leiddi í ljós að hægt væri að ná fram verkun með írínótekani ásamt öðrum lyfjum án þess að hafa áhrif á lífsgæði.

Gefið ásamt cetuximabi:

Verkun samsettrar meðferðar með cetuximabi og írínótekani var rannsökuð í tveimur klínískum rannsóknum. Samsettu meðferðina fengu alls 356 sjúklingar með krabbamein í ristli/endaparmi með meinvörpum sem tjá EGFR, sem höfðu nýlega verið í frumueyðandi meðferð með m.a. írínótekani, sem ekki hafði borið árangur. Þeir voru með færnis skor lágmark 60 samkvæmt Karnofsky, en meirihluti þeirra sem voru með færnis skor ≥ 80 samkvæmt Karnofsky fékk samsettu meðferðina. EMR 62 202 007: Í þessari slembivalrannsókn var meðferð með cetuximabi og írínótekani (218 sjúklingar) borin saman við einlyfja meðferð með cetuximabi (111 sjúklingar). IMCL CP02-9923: Í þessari einarma, opnu rannsókn var rannsökuð samsett meðferð hjá 138 sjúklingum.

Í töflunni hér fyrir neðan er samantekt á niðurstöðum varðandi verkun:

Rannsókn	N	ORR		DCR		PFS (mánuðir)		OS (mánuðir)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Miðgildi	95% CI	Miðgildi	95% CI
Cetuximab + írínótekan									
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 = öryggismörk, DCR = beislun sjúkdóms (sjúklingar sem svara meðferð alveg, að hluta til, eða sjúkdómsástand helst óbreytt í að minnsta kosti 6 vikur), ORR = Hlutlæg svörun (sjúklingar sem svara meðferð alveg eða að hluta til), OS = Heildarlífími, PFS = Lífími án versunar sjúkdóms

Verkun af samsettri meðferð með cetuximabi og írínótekani var meiri en þegar eingöngu var notað cetuximab, hvað varðar hlutlæga svörun (ORR), beislun sjúkdóms (DCR) og líftíma án versunar sjúkdóms (PFS). Í slembivalrannsókninni var ekki sýnt fram á nein áhrif á líftíma í heild (áhættuhlutfall 0,91 $p=0,48$).

Gefið ásamt bevacizumabi:

Í III. stigs, slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri rannsókn með samanburði við virkt lyf var lagt mat á bevacizumab ásamt írínótekani/5FU/FA sem fyrsta meðferðarvalkost fyrir sjúklinga með krabbamein með meinvörpum í ristli eða endaparmi (rannsókn AVF2107g). Þegar bevacizumab var bætt við írínótekan/5FU/FA jókst heildarlífíminn marktækt. Klínískur ávinningur, sem mældur var í heildarlífíma, sást í öllum áður skilgreindum undirhópum, þ.á.m. þeim sem voru skilgreindir eftir aldri, kyni, færni (performance status), staðsetningu frumæxlis, fjölda hlutaðeigandi líffæra og lengd sjúkdóms með meinvörpum. Leitið einnig upplýsinga í samantekt á eiginleikum bevacizumabs. Niðurstöður rannsóknar AVF2107g varðandi verkun eru teknar saman í töflunni hér fyrir neðan.

	AVF2107g	
	Hópur 1 Írínótekan/5FU/FA lyfleysa	Hópur 2 Írínótekan/5FU/FA Avastatin ^a
Fjöldi sjúklinga	411	402
Heildarlíftími		
Miðgildi tíma (mánuðir)	15,6	20,3
95% öryggismörk	14,29-16,99	18,46-24,18
Áhættuhlutfall ^b		0,660
p-gildi		0,00004
Lifandi og án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi tíma (mánuðir)	6,2	10,6
Áhættuhlutfall ^b		0,54
p-gildi		0,0001
Heildar svörunarhlutfall		
Hlutfall (%)	34,8	44,8
95% öryggismörk	30,2-39,6	39,9-49,8
p-gildi		0,0036
Lengd svörunar		
Miðgildi tíma (mánuðir)	7,1	10,4
25-75 hundraðsmörk (mánuðir)	4,7-11,8	6,7-15,0

^a5 mg/kg á tveggja vikna fresti

^bMiðað við viðmiðunarhóp

Upplýsingar um lyfjahvörf/lyfhrif

Það hve alvarlegar helstu eiturverkanir af völdum írínótekans eru (t.d. hvítkorna/daufkyrningafæð (leukoneutropenia) og niðurgangur) er háð því hve útsettur (AUC) sjúklingur er fyrir lyfinu og umbrotsefninu SN-38. Við einlyfja meðferð kom fram marktækt samhengi á milli eiturverkunar á blóðmynd (fækkun hvítra blóðkorna og daufkyrninga við lággildi) eða alvarleika niðurgangs annars vegar og AUC gilda írínótekans og umbrotsefnisins SN-38 hins vegar.

5.2 Lyfjahvörf

Í I. stigs rannsókn á 60 sjúklingum sem fengu skammta á bilinu 100 til 750 mg/m² með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á þriggja vikna fresti kom í ljós að brotthvarf írínótekans verður í tveimur eða þremur fösum. Úthreinsun úr plasma var að meðaltali 15 l/klst./m² og dreifingarrúmmálið við stöðuga þéttni (V_{ss}): 157 l/m². Helmingunartími í plasma fyrir fyrsta fasann í þriggja fasa líkaninu var að meðaltali 12 mínútur, 2,5 klst. fyrir annan fasann og helmingunartími lokafasans var 14,2 klst. Í ljós kom að brotthvarf SN-38 verður í tveimur fösum og var loka helmingunartími brotthvarfs að meðaltali 13,8 klst. Við lok innrennslis við ráðlagðan 350 mg/m²skammt var hámarksþéttni írínótekans í plasma að meðaltali 7,7 míkrog/ml og 56 ng/ml fyrir SN-38 og flatarmál undir þéttiferli (AUC) voru 34 míkrog·klst/ml og 451 ng·klst/ml. Breytur lyfjahvarfa eru yfirleitt mjög einstaklingsbundnar fyrir SN-38.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum írínótekans hefur verið gerð á 148 sjúklingum með krabbamein í ristli/endaparmi með meinvörpum, sem meðhöndlaðir voru samkvæmt mismunandi áætlunum og með mismunandi skömmtum í II. stigs rannsóknum. Breytur lyfjahvarfa sem voru metnar í þriggja hólfa líkani voru svipaðar þeim sem komu í ljós í I. stigs rannsóknum.

Í öllum rannsóknum hefur komið í ljós að útsetning fyrir írínótekani (CPT-11) og SN-38 eykst í réttu hlutfalli við gefinn skammt af CPT-11; lyfjahvörfin eru óháð fjölda fyrri meðferðarlotna og meðferðaráætlunum.

In vitro plasmapróteinbinding fyrir írínótekan var um 65% og um 95% fyrir SN-38.

Rannsóknir sem gerðar hafa verið á massajafnvægi og umbrotum með ¹⁴C-merktu lyfi hafa leitt í ljós að yfir 50% af þeim írínótekanskammti sem gefinn er með innrennsli í bláæð skilst út í óbreyttu formi, 33% með hægðum, aðallega úr galli og 22% með þvagi.

Tveir umbrotsferlar, sem hvor um sig standa fyrir að minnsta kosti 12% af gefnum skammti:

- Vatnsrof með karboxýlesterasa þannig að virka umbrotsefnið SN-38 myndast. Brotthvarf SN-38 verður einkum vegna glúkúróníðsamtingingar og einnig með útskilnaði með galli og þvagi (minna en 0,5% af írínótekanskammtinum). SN-38 glúkúróníðið er væntanlega síðan vatnsrofið í þörmum.
- Oxun sem er háð cýtókróm P450 3A ensímunum sem opnar ytri píperidín hringinn með myndun APC (amínópentansýru afleiðu) og NPC (megin amínafleiðu) (sjá kafla 4.5).

Írínótekan í óbreyttu formi er það efni sem mest finnst af í plasma, síðan APC, SN-38 glúkúróníð og SN-38. Aðeins SN-38 hefur marktæka frumueyðandi verkun.

Úthreinsun írínótekans minnkar um 40% hjá sjúklingum sem eru með hækkað bílirúbín í blóði á milli 1,5 og 3 föld eðlileg efri mörk. Hjá þessum sjúklingum leiðir 200 mg/m² skammtur af írínótekani til útsetningar í plasma sem er sambærileg því sem sést hjá sjúklingum með krabbamein, með eðlilegar niðurstöður lifrarprófa, við 350 mg/m².

5.3 Forklínískar upplýsingar

Með afbrigðaprófi litninga í CHO frumum *in vitro* og smákjarnaprófi á músum *in vivo* hefur verið sýnt fram á að írínótekan og SN-38 valda stökkbreytingum. Stökkbreytingar hafa þó ekki komið fram í Ames prófunum.

Hjá rottum, sem voru meðhöndlaðar einu sinni í viku í 13 vikur með hámarksskammti, 150 mg/m² (sem er minna en hálfur ráðlagður skammtur fyrir menn), hafði ekki verið greint frá æxlum sem tengdust meðferðinni 91 viku eftir að henni lauk.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta af írínótekani hafa verið gerðar á músum, rottum og hundum. Helstu eiturverkanir komu fram á blóðmyndandi kerfi og vessakerfi. Hjá hundum var greint frá síðkomnum niðurgangi sem tengdist rýrnun og staðbundnu drepri í þarmaslímu. Hárlos kom einnig fram hjá hundum. Hversu alvarleg þessi einkenni voru var skammtaháð og þau gengu til baka.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sorbitól E420
Mjólkursýra
Natríumhýdroxíð (að pH 3,5)
Saltsýra (að pH 3,5 ef þarf)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda Irinotecan Actavis saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6 (sjá einnig kafla 4.2).

6.3 Geymsluþol

Óátekið hettuglas

3 ár.

Átekið hettuglas

Innihald hettuglassins skal nota strax eftir að það er rofið.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lyfsins eftir þynningu í ráðlögðum innrennslislausnum (sjá kafla 6.6) í 24 klst. við 30°C og 48 klst. við 2-8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax eftir þynningu, nema umbúðir hafi verið rofnar og þynning gerð án hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutímar og aðstæður á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má ekki frjósa.

Varðandi geymsluskiyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Brúnt hettuglas úr gleri (tegund I) með brómóbútýltappa og málmhettu (ál) með pólýprópýlen skífu. Hettuglasi er pakkað með eða án hlífðarumbúða úr plasti.

Pakkningastærðir

1 x 2 ml hettuglas

1 x 5 ml hettuglas

5 x 5 ml hettuglös.

1 x 15 ml hettuglas

1 x 25 ml hettuglas

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Meðhöndlun

Eins og á við um öll æxlisemjandi lyf, skal gæta varúðar við meðhöndlun Irinotecan Actavis.

Þynningu skal þjálfað starfsfólk framkvæma við smitgát á þar til ætluðu svæði.

Forðast skal að lyfið komist í snertingu við húð og slímhúðir.

Leiðbeiningar varðandi þynningu

Irinotecan Actavis innrennslisþykkni, lausn, er aðeins ætluð til innrennslis í bláæð eftir þynningu í ráðlögðum lausnum, annað hvort 0,9 natríumklóríð innrennslislausn eða 5% glúkósa innrennslislausn. Dragið tilætlað magn af Irinotecan Actavis innrennslisþykkni úr hettuglasinu, við smitgát, með kvarðaðri sprautu og dælið inn í 250 ml innrennslispoka eða flösku. Innrennslislausnina skal blanda vandlega með snúningi í höndunum.

Ef botnfall sést í hettuglösunum eða eftir blöndun skal farga lyfinu samkvæmt hefðbundnum reglum um frumueyðandi lyf.

Varúðarreglur fyrir blöndun Irinotecan Actavis innrennslislausnar

1. Notið hlífðarklefa og hlífðarhanska auk hlífðarsloppa. Ef hlífðarklefi er ekki til staðar skal nota munnhlíf og hlífðargleraugu.

2. Opin ílát, s.s. hettuglös með stungulyfi og innrennslisflöskur og notaðar nálar, sprautur, leggi, slöngur og leifar af frumueyðandi lyfjum skal líta á sem hættulegan úrgang og farga samkvæmt gildandi reglum um meðferð HÆTTULEGS ÚRGANGS.
3. Fylgið leiðbeiningum hér fyrir neðan ef hellist niður:
 - klæðist hlífðarfatnaði
 - safnið glerbrotum og setjið í ílátið undir HÆTTULEGAN ÚRGANG
 - skolið vandlega með ríkulegu magni af köldu vatni yfirborð er mengast hafa
 - þurrkið síðan yfirborðin vandlega og fargið öllu sem notað var til að þurrka með sem HÆTTULEGUM ÚRGANGI
4. Ef Irinotecan Actavis kemst í snertingu við húðina, skal hreinsa svæðið með miklu af rennandi vatni og síðan þvo það með vatni og sápu. Ef það kemst í snertingu við slímhúðir, þvoið svæðið vandlega með vatni. Hafið samband við lækni ef vart verður við óþægindi.
5. Ef Irinotecan Actavis kemst í snertingu við augu, þvoið þau vandlega með miklu vatni. Hafið strax samband við augnlækni.

Förgun

Öllu sem notað er við blöndun, inngjöf eða sem kemst með öðrum hætti í snertingu við írínótekan skal farga samkvæmt gildandi reglum um meðhöndlun frumueyðandi efna.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group hf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/07/005/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 7. apríl 2008.
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 28. október 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

28. október 2011.