

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af þykkni inniheldur 20 mg irinótekanhýdróklóríðþríhýdrat sem jafngildir 17,33 mg af irinótekani.

Hvert hettuglas af 2 ml inniheldur 40 mg af irinótekanhýdróklóríðþríhýdrati (40 mg/2 ml)

Hvert hettuglas af 5 ml inniheldur 100 mg af irinótekanhýdróklóríðþríhýdrati (100 mg/5 ml)

Hvert hettuglas af 15 ml inniheldur 300 mg af irinótekanhýdróklóríðþríhýdrati (300 mg/15 ml)

Hvert hettuglas af 25 ml inniheldur 500 mg af irinótekanhýdróklóríðþríhýdrati (500 mg/25 ml)

Hvert hettuglas af 50 ml inniheldur 1000 mg af irinótekanhýdróklóríðþríhýdrati (1000 mg/50 ml)

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 45 mg af sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Fölgul, tær lausn, nokkurn veginn laus við agnir. pH á bilinu u.þ.b. 3,0 til 3,8 og osmólalstyrkur á bilinu u.þ.b. 270 til 330 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í ristli og endaparmi:

- Samhliða 5-flúorúrasíli og fólínsýru hjá sjúklingum sem ekki hafa áður gengist undir krabbameinslyfjameðferð við langt gengnum sjúkdómi,
- Sem stakt lyf hjá sjúklingum sem ekki sýndu framför með staðfestum meðferðaráætlunum með 5-flúorúrasíli.

Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn samhliða cetuximabi samkvæmt ábendingu við meðferð sjúklunga með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum, af RAS villigerð sem tjáir viðtaka húðþekjuvaxtarþáttar (EGFR), sem höfðu ekki fengið meðferð áður við meinvarpasjúkdómi eða sem höfðu ekki náð bata með frumudrepandi meðferð sem fól í sér irinótekan (sjá kafla 5.1).

Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennsliþykkni, lausn samhliða 5-flúorúrasíli, fólínsýru og bevacizumabi er ætlað sem fyrsta meðferðarúrræði hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi ásamt meinvörpum.

Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennsliþykkni, lausn samhliða capecitabíni, með eða án bevacizumabs, er ætlað sem fyrsta meðferðarúrræði hjá sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi ásamt meinvörpum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Eingöngu ætlað fullorðnum. Gefa skal Irinotecan innrennsliþykkni, lausn með innrennsli í útlæga eða miðlæga bláæð.

Ráðlögð skömmtun:

Við einlyfjameðferð (fyrir sjúkling sem hefur fengið meðferð áður):

Ráðlagður skammtur af Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennsliþykkni, lausn er 350 mg/m² gefinn með innrennsli í bláæð á 30 til 90 mínútum á þriggja vikna fresti (sjá kafla 4.4 og 6.6).

Við samsetta meðferð (fyrir sjúkling sem hefur ekki fengið meðferð áður):

Öryggi og verkun Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennsliþykkni, lausnar ásamt 5-flúorúrasíli (5FU) og fólínsýru (FA) hafa verið metin við eftirfarandi áætlun (sjá kafla 5.1).

- Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennsliþykkni, lausn auk 5FU/FA með áætlun á 2 vikna fresti

Ráðlagður skammtur af Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennsliþykkni, lausn er 180 mg/m² gefinn einu sinni á 2 vikna fresti með innrennsli í bláæð á 30 til 90 mínútum og síðan er gefið innrennsli með fólínsýru og 5-flúorúrasíli.

Hvað varðar skömmtun og lyfjagjöf cetuximabs sem gefið er samhliða, sjá upplýsingar um það lyf.

Venjulega er notast við sama skammt af irinótekani og gefinn var í síðustu lotum fyrri meðferðaráætlunar með irinótekani. Ekki má gefa irinótekan fyrir en 1 klst. eftir að innrennsli lýkur með cetuximabi.

Hvað varðar skömmtun og lyfjagjöf bevacizumabs, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bevacizumab.

Hvað varðar skömmtun og lyfjagjöf við samsetningu með capecitabíni, sjá kafla 5.1 og viðeigandi kafla í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecitabín.

Aðlögun skammta:

Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennsliþykkni, lausn skal gefa þegar allar aukaverkanir hafa aftur náð stigi 0 eða 1 á NCI-CTC skala (National Cancer Institute Algengar Toxicity Criteria) og þegar meðferðartengdur niðurgangur hefur batnað fyllilega.

Við upphaf næsta innrennsli meðferðarinnar skal minnka skammtinn af Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennsliþykkni, lausn, og 5FU ef við á, í samræmi við verstu aukaverkanir sem komu fram við fyrra innrennsli. Seinka skal meðferð um 1 til 2 vikur svo meðferðartengdar aukaverkanir hjaðni.

Með tilliti til eftirfarandi aukaverkana skal minnka skammta sem nemur 15 til 20 % af Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennsliþykkni, lausn og/eða 5FU ef við á:

- Blóðmeinafræðilegar aukaverkanir [daufkyrningafæð af stigi 4, daufkyrningafæð ásamt hita (daufkyrningafæð af stigi 3-4 og hiti af stigi 2-4), blóðflagnafæð og hvítfrumnafæð (stig 4)],
- Aðrar aukaverkanir en blóðmeinafræðilegar (stig 3-4).

Fylgja verður ráðleggingum um breytingar á skömmtum cetuximabs við samsetta lyfjagjöf með irinótekani, í samræmi við upplýsingarnar sem fylgja lyfinu.

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bevacizumab hvað varðar viðbrögð við aukaverkunum af völdum bevacizumabs.

Við samsetta lyfjagjöf með capecitabíni hjá sjúklingum sem eru 65 ára eða eldri er ráðlagt að minnka upphafsskammtinn a capecitabíni í 800 mg/m² tvisvar á dag, í samræmi við samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecitabín. Sjá einnig ráðleggingar um breytingar á skömmtum við samsetta meðferðaráætlun sem fram koma í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecitabín.

Lengd meðferðar:

Halda skal meðferð áfram með Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn þar til sjúkdómur ágerist varanlega eða óviðunandi eiturvekanir koma fram.

Sérstakir sjúklingahópar:

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi:

Við einlyfjameðferð: Gallrauðagildi í blóði [allt að 3 sinnum eðlileg efri mörk (ULN)] hjá sjúklingum með færnistöðu ≤ 2 , á að vera viðmið fyrir upphafsskammt Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausnar. Hjá þessum sjúklingum sem eru með hækkaðan gallrauða í blóði og lengri prótombíntíma en sem nemur 50% minnkar úthreinsun irinótekans (sjá kafla 5.2) og eykst því hætta á eiturvekunum á lifur. Því skal hafa vikulegt eftirlit með heildarfjölda blóðfrumna hjá þessum hópi sjúklinga.

- Hjá sjúklingum þar sem gallrauði er allt að 1,5 sinnum ULN er ráðlagður skammtur af Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn 350 mg/m².
- Hjá sjúklingum þar sem gallrauði er á bilinu 1,5 til 3 sinnum ULN er ráðlagður skammtur af Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn 200 mg/m².
- Sjúklinga með hærri gallrauða en 3 sinnum ULN skal ekki meðhöndla með Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrastarfsemi sem fá Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn í samsettri meðferð.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi:

Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn er ekki ráðlagt handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna þess að rannsóknir hafa ekki farið fram hjá þessum hópi sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Aldraðir:

Engar sértækar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á lyfjahvörfum hjá öldruðum. Hins vegar skal vanda valið á skömmtum handa þessum hópi sjúklinga því algengara er að líkamsstarfsemi sé minnkuð. Þörf er á nánara eftirliti með þessum hópi sjúklinga (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun irinótekans hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Irinotecan innrennslisþykkni, lausn er frumuskemmandi (cytotoxic). Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins og sérstakar leiðbeiningar um förgun og aðra meðhöndlun.

4.3 Frábendingar

- Langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum og/eða þarmateppa (sjá kafla 4.4).
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Brjósttagjöf (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Gallrauði > 3 sinnum eðlileg efri mörk (sjá kafla 4.4).
- Alvarlegur beinmergsbrestur.
- WHO færnistaða > 2.
- Samhliða notkun með jóhannesarjurt (sjá kafla 4.5).
- Lifandi veikluð bóluefni (sjá kafla 4.5).

Hvað varðar frekari frábendingar varðandi cetuximab eða bevacizumab eða capecitabín, sjá upplýsingar um þessi lyf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Notkun Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausnar skal einskorðast við deildir sem eru sérhæfðar í lyfjagjöf frumudrepani krabbameinslyfjameðferðar og lyfið skal eingöngu gefið undir umsjón læknis sem er hæfur til að veita krabbameinslyfjameðferð.

Vegna eðlis og nýgengi aukaverkana verður Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn aðeins ávísað í eftirfarandi tilvikum eftir að tilætlaður árangur hefur verið metinn upp á móti hugsanlegri áhættu af meðferð:

- Hjá sjúklingum með áhættuþátt, einkum þeim sem eru með WHO færnistöðu = 2.
- Í þeim fáu og mjög sjaldgæfu tilvikum þar sem ólíklegt er talið að sjúklingar fari eftir ráðleggingum varðandi umsjón með aukaverkunum (þörf fyrir tafarlausa og langvarandi meðferð við niðurgangi auk mikillar vökvaneyslu þegar síðkominn niðurgangur hefst). Mælt er með vandlegu eftirliti á sjúkrahúsi hjá slíkum sjúklingum.

Þegar Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn er notað við einlyfjameðferð er því venjulega ávísað með áætlun þar sem skömmtun fer fram á 3 vikna fresti. Hins vegar má íhuga áætlun með vikulegri skömmtun (sjá kafla 5.1) hjá sjúklingum sem kunna að þurfa á ítarlegri eftirfylgni að halda eða eiga sérstaklega á hættu að fá alvarlega daufkyrningafæð.

Síðkominn niðurgangur

Upplýsa skal sjúklinga um hættuna á því að síðkominn niðurgangur komi fyrir meira en 24 klst. eftir lyfjagjöf með Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn og hvenær sem er áður en næsta lota hefst. Við einlyfjameðferð hófust fyrstu lausu hægðir að miðgildi á degi 5 eftir innrennslis með Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn. Sjúklingar eiga að upplýsa lækninn sem fyrst um slíkt og hefja viðeigandi meðferð tafarlaust.

Þeir sjúklingar sem eru í auknum áhættuhópi hvað varðar niðurgang eru þeir sem hafa gengist undir geislameðferð á kvið/grindarholi, þeir sem sýna óeðlilega mikla fjölgun hvítfrumna við grunngildi, þeir sem eru með færnistöðu ≥ 2 og konur. Ef niðurgangur er ekki meðhöndlaður á viðunandi hátt getur hann reynst lífshættulegur, einkum ef sjúklingurinn er einnig með daufkyrningafæð.

Um leið og vart verður við fyrstu lausu hægðir skal sjúklingur byrja að drekka mikið magn af drykkjum sem innihalda blóðsölt og hefja skal viðeigandi meðferð við niðurgangi tafarlaust. Þessari meðferð við niðurgangi verður ávísað á deildinni þar sem Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn var gefið. Eftir að sjúklingar eru útskrifaðir af sjúkrahúsinu eiga þeir að fá lyfin sem hefur verið ávísað svo þeir geti meðhöndlað niðurgang um leið og hann kemur fram. Að auki verða þeir að upplýsa lækinn eða deildina þar sem Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn er gefið um það þegar/ef vart verður við niðurgang.

Sú meðferð við niðurgangi sem nú er mælt með felur í sér stóra skammta af lóperamíði (4 mg við fyrstu inntöku og síðan 2 mg á 2 klst. fresti). Þessari meðferð skal halda áfram í 12 klst. eftir síðustu lausu hægðir og henni skal ekki breyta. Aldrei skal gefa lóperamíð lengur en 48 klst. samfellt við þessa skammta vegna hættu á þarmalömun, og heldur ekki í styttri tíma en 12 klst.

Auk meðferðar við niðurgangi skal gefa fyrirbyggjandi, breiðvirkandi sýklalyf þegar niðurgangi fylgir alvarleg daufkyrningafæð (daufkyrningafjöldi < 500 frumur/mm³).

Auk sýklalyfjameðferðar er mælt með sjúkrahússinnlögnum til að meðhöndla niðurgang í eftirfarandi tilvikum:

- Niðurgangur ásamt hita,
- Alvarlegur niðurgangur (sem kallar á vökvagjöf í bláæð),
- Niðurgangur sem varir lengur en 48 klst. eftir að meðferð með stórum skömmtum af lóperamíði er hafin.

Lóperamíð skal ekki gefa sem fyrirbyggjandi meðferð, jafnvel ekki hjá sjúklingum sem fengu síðkominn niðurgang í fyrri lotum.

Hjá sjúklingum sem fengu alvarlegan niðurgang er ráðlagt að minnka skammta í næstu lotum (sjá kafla 4.2).

Blóð

Í klínískum rannsóknum reyndist tíðni daufkyrningafæðar af NCI CTC stigi 3 og 4 mun hærri hjá sjúklingum sem höfðu áður gengist undir geislameðferð á grindarholi/kvið en hjá þeim sem höfðu ekki gengist undir slíka geislameðferð. Sjúklingar með heildar gallrauðagildi í sermi sem nemur 1,0 mg/dl eða meira voru mun líklegri til að fá daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4 við fyrstu lotu en þeir sem voru með gallrauðagildi innan við 1,0 mg/dl.

Mælt er með vikulegu eftirliti með heildarfjölda blóðfrumna meðan á meðferð stendur með Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn. Upplýsa skal sjúklinga um hættu á daufkyrningafæð og alvarleika hita. Daufkyrningafæð ásamt hita (hiti > 38°C og daufkyrningafjöldi ≤ 1.000 frumur/mm³) skal meðhöndla tafarlaust á sjúkrahúsi með breiðvirkandi sýklalyfjum í bláæð.

Hjá sjúklingum sem fengu alvarlegar aukaverkanir á blóð er mælt með því að minnka skammta við næstu lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Aukin hætta er fyrir hendi á sýkingum og eiturvekunum á blóð hjá sjúklingum með alvarlegan niðurgang. Hjá sjúklingum með alvarlegan niðurgang skal telja heildarfjölda blóðfrumna.

Skert lifrarstarfsemi

Framkvæma skal próf á lifrarstarfsemi við grunnildi og fyrir hverja lotu.

Framkvæma skal vikulegt eftirlit með heildarfjölda blóðfrumna hjá sjúklingum með gallrauða á bilinu frá 1,5 til 3 sinnum ULN, vegna minni úthreinsunar irinótekans (sjá kafla 5.2) og þar með aukinnar hættu á eiturvekunum á blóð hjá þessum sjúklingahópi. Sjúklingar með gallrauða > 3 sinnum ULN (sjá kafla 4.3).

Ógleði og uppköst

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð með uppsölulyfjum fyrir hverja meðferð með Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn. Oft hefur verið tilkynnt um ógleði og uppköst. Sjúklinga með uppköst samhliða síðkomnum niðurgangi skal leggja inn á sjúkrahús til meðferðar eins fljótt og unnt er.

Brátt kólínvirkt heilkenni

Ef vart verður við brátt kólínvirkt heilkenni (skilgreint sem snemmkominn niðurgangur og ýmis önnur merki og einkenni, svo sem svitamyndun, kviðkrampar, vöðvabólga og munnvatnsseyting) skal gefa atrópínsúlfat (0,25mg undir húð) nema klínísk frábending liggi fyrir (sjá kafla 4.8).

Þessi einkenni kunna að koma fram meðan á innrennslisstandi með irinótekani eða stuttu eftir að því lýkur og talið er að þau tengist andkólínesterasavirkni irinótekan mótufnisins og búist er við að þau komi oft fram við stærri skammta af irinótekani.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með astma. Hjá sjúklingum sem fengu brátt og alvarlegt kólínvirkt heilkenni er mælt með atrópínsúlfati til forvarnar með næstu skömmtum af Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn.

Öndunarkvillar

Millivefslungnasjúkdómur sem lýsir sér með íferð í lungu er sjaldgæfur meðan á meðferð stendur með irinótekani. Millivefslungnasjúkdómur getur reynst banvænn. Áhættuþættir sem kunna að tengjast myndun millivefslungnasjúkdóms eru m.a. notkun lyfja sem valda eiturvekunum á lungu, geislameðferð og bakteríuörvandi þættir. Fylgjast skal náið með sjúklingum með áhættuþætti áður en meðferð hefst með irinótekani og meðan á henni stendur.

Lyfjagjöf utan æðar

Þó ekki sé vitað til þess að irinótekan valdi blöðrum skal gæta varúðar til að koma í veg fyrir að lyfið berist utan æðar og hafa skal eftirlit með innrennslisstaðnum hvað varðar merki um bólgu. Ef lyfið berist utan æðar er ráðlagt að skola staðinn og þrýsta á hann með ís.

Aldraðir

Vegna þess að líkamsstarfsemi er oft skert hjá öldruðum, einkum lifrarstarfsemi, skal gæta varúðar við að velja skammta af Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn hjá þessum hópi sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum og/eda þarmateppa

Ekki má meðhöndla sjúklinga með Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn fyrr en þarmateppa hefur batnað (sjá kafla 4.3).

Nýrnastarfsemi

Vart hefur orðið við hækkun kreatínins í sermi eða köfnunarefni úr þvagefni í blóði. Vart hefur orðið við tilvik um bráða nýrnabilun. Þessi tilvik hefur almennt mátt rekja til fylgikvilla sýkinga eða vessapurrðar í tengslum við ógleði, uppköst eða niðurgang. Mjög sjaldan hefur einnig verið tilkynnt um vanstarfsemi nýrna af völdum æxlislysuheilkennis.

Geislameðferð

Sjúklingar sem hafa áður gengist undir geislameðferð á grindarholi/kvið eiga í auknum mæli mergbælingu á hættu mergbælingu í kjölfar lyfjagjafar með irinótekani. Læknar eiga að gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga sem hafa gengist undir viðamikla geislameðferð (t.d. geislameðferð á >25% beinmergjá og innan 6 vikna áður meðferð er hafin með irinótekani). Hugsanlega þarf að aðlaga skammta hjá þessum hópi sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Hjartaraskanir

Tilvik um blóðþurrð í hjarta hafa komið fram í kjölfar meðferðar með irinótekani hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóm, aðra þekkta áhættuþætti hvað varðar hjartasjúkdóma eða sem hafa áður fengið frumudrepani krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8).

Þar af leiðandi skal hafa náð eftirlit með sjúklingum með þekkta áhættuþætti og lágmarka skal alla áhættuþætti sem unnt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háþrýstingur og blóðfituhækkun).

Æðaraskanir

Irinótekan hefur mjög sjaldan verið sett í samhengi við segarek (lungnasegarek, segamyndun í bláæðum og slagæðasegarek) hjá sjúklingum með marga áhættuþætti auk undirliggjandi æxlis.

Sjúklingar með skerta UGT1A1 virkni

Sjúklingar sem eru slakir UGT1A1 umbrjótar, líkt og sjúklingar með Gilberts heilkenni (t.d. arfhreindir fyrir UGT1A1*28 eða *6 afbrigði) eru í aukinni hættu á að fá verulega daufkyrningafæð og niðurgang í kjölfar meðferðar með irinótekani. Þessi hættu eykst eftir því sem skammtur irinótekans er hærri. Þrátt fyrir að nákvæm skammtaminnkun á upphafsskammti hafi ekki verið staðfest skal íhuga að minnka upphafsskammt irinótekans hjá sjúklingum sem eru slakir UGT1A1 umbrjótar, sérstaklega sjúklingar sem fá skammta >180 mg/m² eða veikburða sjúklingar. Hafa skal í huga gildandi klínískar leiðbeiningar fyrir ráðlagða skammta hjá þessum sjúklingum. Byggt á þoli hvers sjúklings má auka síðari skammta. Nota má UGT1A1 arfgerðargreiningu til að bera kennsl á sjúklinga í aukinni hættu á að fá verulega daufkyrningafæð og niðurgang, þó að óvíst sé um klínískt notagildi arfgerðargreiningar sem á sér stað áður en meðferð hefst þar sem fjölbreytni UGT1A1 skýri ekki allar eiturverkanir sem komið hafa fram við meðferð með irinótekani.

Annað

Sjaldan hefur orðið vart tilvik um vanstarfsemi nýrna, lágþrýsting eða blóðrásarbilun hjá sjúklingum sem urðu fyrir vessapurrð í tengslum við niðurgang og/eða uppköst eða blóðsýkingu.

Samhliðagjöf irinótekans með öflugum hemli (t.d. ketókónasól) eða virkja (t.d. rifampicín, karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtóín, apalutamíð) CYP3A4 kann að hafa áhrif á umbrot irinótekans og slíkt ber að forðast (sjá kafla 4.5).

Getnaðarvarnir hjá konum sem geta orðið þungaðar/körlum:

Vegna hugsanlegrar hættu á eiturverkunum á erfðaefni skal ráðleggja konum sem geta orðið þungaðar að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af irinótekani.

Vegna hugsanlegrar hættu á eiturverkunum á erfðæfni skal ráðleggja körlum sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þunguð að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammtinn af irinótekani (sjá kafla 4.6).

Brjóstgjöf

Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti skal stöðva brjóstgjöf meðan á meðferð með Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykki, lausn stendur (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Varnaðarorð um hjálparefni:

Lyfið inniheldur sorbitól (sjá kafla 2). Sorbitól breytist í frúktósa. Sjúklingar með arfgengt frúktósaþþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaþþol hjá ungabörnum og smábörnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja (sem innihalda frúktósa) í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurshópi nema brýna nauðsyn beri til og engir aðrir valkostir séu í boði.

Skrá þarf ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaþþol áður en lyfið er gefið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Frábending varðandi samhliðanotkun (sjá kafla 4.3)

Jóhannesarjurt: Lækkar plasmagildi SN-38, virka umbrotsefnis irinótekans.

Í lítilli rannsókn á lyfjahvörfum (n=5) þar sem 350 mg/m² af irinótekani voru gefin samhliða 900 mg af jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) kom í ljós 42% lækkun á þéttni virks umbrotsefnis irinótekans, SN-38, í plasma. Því skal ekki gefa jóhannesarjurt samhliða irinótekani (sjá kafla 4.3).

Lifandi veikluð bóluefni (t.d. gulubóluefni): Hætta á útbreiddum viðbrögðum við bóluefnum, hugsanlega banvænum. Samhliðanotkun er frábending meðan á meðferð með irinótekani stendur og í 6 mánuði eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur. Gefa má dauð eða óvirkjuð bóluefni; hins vegar gæti svörun við slíkum bóluefnum verið minnkuð.

Ekki mælt með samhliðanotkun (sjá kafla 4.4)

Samhliðanotkun irinótekans og öflugra cýtókróm P450 3A4-hemla eða -virkja (CYP3A4) getur breytt umbrotum irinótekans og hana á því að forðast (sjá kafla 4.4):

Lyf sem eru öflugir CYP3A4- og/eda UGT1A1-virkjar: (t.d. rífampisín, karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín eða apalutamíð):

Hætta á minnkaðri útsetningu fyrir irinótekani, SN-38 og SN-38 glúkúróníði og minni lyfhrifum. Í nokkrum rannsóknum hefur komið í ljós að samhliðagjöf CYP3A4-virkjandi krampaleysandi lyfja leiðir til minnkaðrar útsetningar fyrir irinótekani, 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 CYP3A4-ensímum getur aukin glúkúróníðsamtinging og aukinn útskilnaður með galli skipt máli við að draga úr útsetningu fyrir irinótekani og umbrotsefnum þess. Ásamt fenýtóíni: Hætta á versnun krampa sem stafar af minnkandi frásogi fenýtóíns í meltingarvegi vegna frumuskemmandi lyfja.

Öflugir CYP3A4-hemlar: (t.d. ketókónazól, ítrakónazól, vórikónazól, posakónazól, próteasahemlar, klarítrómýsín, erýtrómýsín, telítrómýsín):

Í einni rannsókn hefur verið sýnt fram á að samhliðagjöf ketókónazóls olli 87% minnkun á AUC fyrir APC og 109% aukningu á AUC fyrir SN-38 samanborið við irinótekan sem gefið var eitt sér.

UGT1A1-hemlar: (t.d. atasanavír, ketókónazól, regorafeníb)

Hætta á aukinni altækri útsetningu fyrir SN-38, virka umbrotsefni irinótekans. Læknar skulu hafa þetta í huga ef þessi lyfjasamsetning er óhjákvæmileg.

Aðrir CYP3A4-hemlar: (t.d. crizotiníb, idelalisíb)

Hætta á auknum eiturverkunum irinótekans vegna minnkunar á umbrotum irinótekans af völdum crizotiníbs eða idelalisíbs.

Notist með varúð

K-vítamínhemlar: Aukin hætta á blæðingum og segamyndunartilvikum í æxlissjúkdómum. Ef ábending er fyrir meðferð með K-vítamínhemlum skal viðhafa tíðara eftirlit með INR (International Normalized Ratio).

Samhliðanotkun sem ihuga þarf vandlega

Ónæmisbælandi lyf: (t.d. ciklósporín, takrólímus): Mikil ónæmisbæling með hattu á fjölgun eitifrumna.

Vöðvaslakandi lyf: Ekki er hægt að útiloka milliverkun milli irinótekans og vöðvaslakandi lyfja. Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykki, lausn hamlar virkni kólínesterasa, en lyf með slíka verkun geta lengt þá hamlandi verkun sem súxametón hefur á taugar og vöðva og kann að draga úr hindrunaráhrifum afskautandi lyfja á taugar og vöðva.

Aðrar samsetningar

5-flúoróúracíl/fólínínsýra: Samhliðagjöf 5-flúoróúracíls/fólínínsýru í samsettri lyfjameðferð hafði engin áhrif á lyfjahvörf irinótekans.

Bevacízumab: Í niðurstöðum úr sértækri rannsókn á lyfjamilliverkunum var ekki sýnt fram á nein marktæk áhrif bevacízumabs á lyfjahvörf irinótekans og virks umbrotsefnis þess, SN-38. Þetta útilokar þó ekki aukna tíðni eiturverkana vegna lyfjafræðilegra eiginleika þeirra.

Cetúxímab: Engar vísbendingar eru um að cetúxímab hafi áhrif á öryggi irinótekans eða öfugt.

Æxlishefjandi lyf (þ.m.t. flucytósín sem forlyf 5-flúorúrasíls)

Aukaverkanir irinótekans, eins og mergbæling, geta versnað við notkun annarra æxlishefjandi lyfja sem hafa svipaðar aukaverkanir.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir

Vegna hugsanlegrar hattu á eiturverkunum á erfðaeftni skal ráðleggja konum sem geta orðið þungaðar að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af irinótekani (sjá kafla 4.4).

Vegna hugsanlegrar hattu á eiturverkunum á erfðaeftni skal ráðleggja körlum sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þunguð að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammtinn af irinótekani (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun irinótekans á meðgöngu. Irinótekan hefur valdið eiturverkunum á fósturum og vansköpunum hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Byggt á niðurstöðum úr

dýrarannsóknnum og verkunarhætti irinótekans á því ekki að nota irinótekan á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Konur sem geta orðið þungaðar eiga ekki að hefja meðferð með irinótekani fyrir en búið er að útiloka þungun. Forðast skal þungun ef annar hvor aðilinn fær irinótekan.

Brjóstgjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar eru takmarkaðar en gefa til kynna að irinótekan og umbrotsefni þess skiljist út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegra aukaverkana hjá brjóstmylkingum á því að stöðva brjóstgjöf meðan á meðferð stendur með irinótekani (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif irinótekans á frjósemi hjá mönnum. Skaðleg áhrif irinótekans á frjósemi afkvæma hafa verið skráð (sjá kafla 5.3). **Íhuga skal að upplýsa sjúklinga um möguleikann á varðveislu kynfruma áður en meðferð með Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn hefst.**

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við möguleika á sundli eða sjóntruflunum sem kunna að koma fram innan 24 klst. eftir lyfjagjöf Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausnar og ráðleggja skal þeim að aka ekki eða stjórna vélum ef þessi einkenni koma fram.

4.8 Aukaverkanir

KLÍNÍSKAR RANNSÓKNIR

Miklu magni upplýsinga hefur verið safnað úr rannsóknum á krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum; tíðnin kemur fram hér á eftir. Búið er við að aukaverkanir við notkun við öðrum ábendingum séu svipaðar þeim sem koma fram við notkun við krabbameini í ristli eða endaparmi.

Algengustu ($\geq 1/10$) aukaverkanir irinótekans sem kölluðu á takmörkun skammta eru síðkominn niðurgangur (sem komu fram meira en 24 klst. eftir lyfjagjöf) og blóðraskanir á borð við daufkyrningafæð, blóðleysi og blóðflagnafæð.

Daufkyrningafæð er eiturvekun sem kallar á takmörkun skammta. Daufkyrningafæð var afturkræf og jókst ekki með tímanum; miðgildi daga fram að lágildi var 8 dagar, hvort sem um var að ræða einlyfjameðferð eða samsetta meðferð.

Mjög oft varð vart við alvarlegt og skammvinnu brátt kólnivirkt heilkenni. Megin einkennin voru skilgreind sem snemmkominn niðurgangur og ýmis önnur einkenni, svo sem kviðverkir, svitamyndun, vöðvabólga og aukin munnvatnsseyting meðan á innrennslu stóð með irinótekani eða innan við 24 klst. eftir það. Þessi einkenni hverfa eftir lyfjagjöf með atrópíni (sjá kafla 4.4).

EINLYFJAMEÐFERÐ

Talið er að eftirfarandi aukaverkanir tengist hugsanlega eða líklega lyfjagjöf irinótekans og tilkynnt var um þær hjá 765 sjúklingum við einlyfjameðferð með ráðlögðum skömmtum sem námu 350 mg/m². Innan hvers tíðniflokks koma aukaverkanir eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind sem: 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 $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkanir sem tilkynnt var um við einlyfjameðferð með irinótekani (meðferðaráætlun með 350 mg/m² á 3 vikna fresti)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkur	Valið heiti
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýking
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Daufkyrningafæð, blóðleysi
	Algengar	Blóðflagnafæð, daufkyrningafæð ásamt hita
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
Taugakerfi	Mjög algengar	Kólínvirkt heilkenni
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkir
	Algengar	Hægðatregða
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Skalli (afturkræfur)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Bólga í slímhúð, sótthiti, þróttleysi
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkað kreatínín í blóði, hækkaðir transamínasir (ASAT og ALAT), hækkaður gallrauði í blóði, hækkaður alkalín fosfatasi í blóði

Lýsing á völdum aukaverkunum (einlyfjameðferð)

Alvarlegur niðurgangur kom fram hjá 20 % sjúklinga sem fylgdu ráðleggingum um meðhöndlun niðurgangs. Í metanlegum lotum voru 14 % með alvarlegan niðurgang. Miðgildi þess tíma þegar fyrstu lausu hægðir komu fram var dagur 5 eftir innrennsli með irinótekani.

Ógleði og uppköst reyndust alvarleg hjá u.þ.b. 10 % sjúklinga sem fengu meðferð með uppsölulyfjum.

Hægðatregða hefur komið fram hjá innan við 10% sjúklinga.

Daufkyrningafæð kom fram hjá 78,7 % sjúklinga og reyndist alvarlegur (daufkyrningafjöldi < 500 frumur/mm³) hjá 22,6 % sjúklinga. Í metanlegum lotum reyndust 18 % vera með lægri daufkyrningafjölda en 1.000 frumur/mm³ og þar af 7,6 % með daufkyrningafjölda < 500 frumur/mm³. Fullum bata var venjulega náð á degi 22.

Daufkyrningafæð ásamt hita var tilkynnt hjá 6,2 % sjúklinga og í 1,7 % lota.

Sýkingar komu fram hjá u.þ.b. 10,3 % sjúklinga (2,5 % lota), tengdust alvarlegri daufkyrningafæð hjá u.þ.b. 5,3 % sjúklinga (1,1 % lota) og ollu dauða í 2 tilvikum.

Blóðleysi var tilkynnt hjá 58,7 % sjúklinga (8 % með blóðrauða < 8 g/dl og 0,9 % með blóðrauða < 6,5 g/dl).

Blóðflagnafæð (< 100,000 frumur/mm³) kom fram hjá 7,4 % sjúklinga og í 1,8 % lota, þar sem 0,9 % sýndu blóðflagnafjölda ≤50.000 frumur/mm³ og 0,2 % lota. Nánast allir sjúklingar sýndu bata á degi 22.

Brátt kólínvirkt heilkenni

Alvarlegt og skammvinnu brátt kólínvirkt heilkenni kom fram hjá 9 % sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð.

Þróttleysi var alvarlegt hjá færri en 10 % sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð. Ekki hefur verið sýnt fram á skýrt orsakasamhengi við irinótekan. Sótthiti án sýkingar og án samhliða alvarlegrar daufkyrningafæðar kom fram hjá 12 % sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð.

Próf á rannsóknarstofu

Skammvinnu og væg eða í meðallagi mikil hækun á gildi transamínasa, alkalín fosfatasa eða gallrauða í sermi kom fram hjá 9,2 %, 8,1 % og 1,8 % sjúklinga, í þessari röð, án ágengra meinvarpa í lifur.

Skammvinn og væg eða í meðallagi mikil hækkun á gildi kreatíníns í sermi kom fram hjá 7,3 % sjúklinga.

SAMSETT MEÐFERÐ

Þær aukaverkanir sem taldar eru upp í þessum kafla eiga við um irinótekan. Ekkert bendir til þess að öryggi irinótekans verði fyrir áhrifum af cetuximabi eða öfugt. Við samhliðanotkun með cetuximabi, voru þær aukaverkanir sem tilkynnt var um aukalega í samræmi við það sem búast má við með cetuximabi (svo sem húðbólga sem líkist þrymlabólum 88%). Hvað varðar upplýsingar um aukaverkanir í tengslum við irinótekan við samhliðanotkun með cetuximabi, sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bæði lyfin.

Þær aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með capecitabíni samhliða irinótekani til viðbótar við þær sem koma fram við einlyfjameðferð með capecitabíni eða sem koma fram af hærri tíðni en við einlyfjameðferð með capecitabíni eru m.a.: *Mjög algengar aukaverkanir af öllum stigum: segamyndun/segarek; Algengar aukaverkanir af öllum stigum: ofnæmisviðbrögð, blóðþurrð í hjarta/hjartadrep; Algengar aukaverkanir af stigi 3 og 4: daufkyrningafæð ásamt hita.* Hvað varðar heildarupplýsingar um aukaverkanir af capecitabíni, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecitabín.

Þær aukaverkanir af stigi 3 og 4 sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með capecitabíni samhliða irinótekani og bevacizumabi til viðbótar við þær sem koma fram við einlyfjameðferð með capecitabíni eða sem koma fram af hærri tíðni en við einlyfjameðferð með capecitabíni eru m.a.: *Algengar aukaverkanir af stigi 3 og 4: daufkyrningafæð, segamyndun/segarek, háþrýstingur og blóðþurrð í hjarta/hjartadrep.* Hvað varðar heildarupplýsingar um aukaverkanir af capecitabíni og bevacizumabi, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecitabín og bevacizumab.

Háþrýstingur af stigi 3 var megin marktæka áhættan í tengslum við það að bæta bevacizumabi við stakan skammt (bolus) af irinótekani/5-FU/FA.

Auk þess kom fram dálítill aukning aukaverkana af krabbameinslyfjameðferð af stigi 3/4, sem voru niðurgangur og hvítfrumnafæð, með þessari meðferðaráætlun samanborið við sjúklinga sem fengu stakan skammt af irinótekani/5-FU/FA eingöngu. Hvað varðar aðrar upplýsingar við samsetta meðferð með bevacizumabi, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bevacizumab.

Irinotecan hefur verið rannsakað í samsettri meðferð með 5-FU og FA við krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. Öryggisupplýsingar varðandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum sýna mjög algengar, hugsanlega eða líklega tengdar aukaverkanir af NCI stigi 3 eða 4 hvað varðar blóð og eitla, meltingarfæri og húð og undirhúð samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir, sem hugsanlega eða líklega tengjast lyfjagöf með irinótekani, hjá 145 sjúklingum sem fengu meðferð með irinótekani í samsettri meðferð með 5FU/FA við meðferðaráætlun þar sem skömmtun fór fram á 2 vikna fresti við ráðlagða skammta sem námu 180 mg/m².

Aukaverkanir sem tilkynnt var um við samsetta meðferð með irinótekani (meðferðaráætlun með 180 mg/m ² á 2 vikna fresti)		
MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkur	Valið heiti
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýking
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðflagnafæð, Daufkyrningafæð, Blóðleysi
	Algengar	Daufkyrningafæð ásamt hita
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
Taugakerfi	Mjög algengar	Kólínvirkt heilkenni
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, uppköst, ógleði

	Algengar	Kviðverkir, hægðatregða
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkaðir transamínasar (AST og ALT), hækkaður gallrauði í blóði, hækkaður alkalín fosfatasi í blóði
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Skalli (afturkræfur)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Bólga í slímhúð, þröttleysi
	Algengar	Sótthiti

Lýsing á völdum aukaverkunum (samsett meðferð)

Alvarlegur niðurgangur kom fram hjá 13,1 % sjúklinga sem fylgdu ráðleggingum um meðhöndlun niðurgangs. Í metanlegum lotum voru 3,9 % með alvarlegan niðurgang.

Lægra nýgengi kom fram hvað varðar alvarlega **ógleði og uppköst** (2,1 % og 2,8 % sjúklinga, í þessari röð).

Hægðatregða í tengslum við irinótekan og lóperamíð kom fram hjá 3,4 % sjúklinga.

Daufkyrningafæð kom fram hjá 82,5 % sjúklinga og reyndist alvarlegur (daufkyrningafjöldi < 500 frumur/mm³) hjá 9,8 % sjúklinga. Í metanlegum lotum reyndust 67,3 % vera með lægri daufkyrningafjölda en 1.000 frumur/mm³ og þar af 2,7 % með daufkyrningafjölda < 500 frumur/mm³. Fullum bata var venjulega náð innan 7-8 daga.

Daufkyrningafæð ásamt hita var tilkynnt hjá 3,4 % sjúklinga og í 0,9 % lota.

Sýkingar komu fram hjá u.þ.b. 2 % sjúklinga (0,5 % lota), tengdust alvarlegri daufkyrningafæð hjá u.þ.b. 2,1 % sjúklinga (0,5 % lota) og ollu dauða í 1 tilviki.

Blóðleysi var tilkynnt hjá 97,2 % sjúklinga (2,1 % með blóðrauða < 8 g/dl).

Blóðflagnafæð (< 100,000 frumur/mm³) kom fram hjá 32,6 % sjúklinga og í 21,8 % lota. Ekki varð vart við alvarlega blóðflagnafæð (< 50,000 frumur/mm³).

Brátt kólinvirkt heilkenni

Alvarlegt og skammvinnu brátt kólinvirkt heilkenni kom fram hjá 1,4 % sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð.

Þröttleysi var alvarlegt hjá færri en 6,2 % sjúklinga sem fengu samsetta meðferð. Ekki hefur verið sýnt fram á skýrt orsakasambandi við irinótekan.

Sótthiti án sýkingar og án samhliða alvarlegrar daufkyrningafæðar kom fram hjá 6,2 % sjúklinga sem fengu samsetta meðferð.

Próf á rannsóknarstofu

Skammvinnu gildi í sermi (af stigi 1 og 2) af ýmist SGOT, SGPT, alkalín fosfatasa eða gallrauða komu fram hjá 15 %, 11 %, 11 % og 10 % sjúklinga, í þessari röð, án ágengra meinvarpa í lifur. Skammvinnu gildi af stigi 3 komu fram hjá 0 %, 0 %, 0 % og 1 % sjúklinga, í þessari röð. Ekki varð vart við stig 4. Órsjaldan var tilkynnt um hækkun amýlasa og/eða lípasa.

Mjög sjaldan var tilkynnt um kalíumskort og natríumskort, að mestu í tengslum við niðurgang og uppköst.

ADRAR AUKAVERKANIR SEM GREINT HEFUR VERIÐ FRÁ Í KLÍNÍSKUM RANNSÓKNUM Á IRINÓTEKANI SEM GEFIÐ VAR VIKULEGA

Í klínískum rannsóknum á irinótekani hefur verið greint frá eftirfarandi lyfjatengdum viðbótaraugaverkunum: verkur, blóðsýking, kvilli í endaparmsopi og endaparmi, hvítsveppasýking í meltingarvegi, blóðmagnesiumlækkun, útbrot, einkenni í húð, truflun á göngulagi, rugl, höfuðverkur, yfirlið, roði, hægtaktur, þvagfærasýking, verkur í brjóstum, hækkun gammaglútamýltransferasa, útferð úr æð, æxlislýsuheilkenni, hjartasjúkdómar (hjartaöng, hjartastopp, hjartadrep, blóðþurrð í hjarta, útæðakvilli, æðakvilli) og segarek (segamyndun í slagæð, heiladrep, heilablóðfall, segamyndun í djúpbláæðum, útæðablóðrek, lungasegarek, bláæðabólga með segamyndun, segamyndun, og skyndidauði) (sjá kafla 4.4).

LYFJAGÁT EFTIR MARKAÐSSETNINGU

Tíðni aukaverkana sem komið hafa fram eftir markaðssetningu lyfsins er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA flokkur eftir líffærum	Valið heiti
-------------------------------	-------------

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýndarhimmuristilbólga (pseudomembraneous colitis), sem í einu tilviki var staðfest af völdum bakteríu (<i>Clostridium difficile</i>) Blóðsýking Sveppasýkingar* Veirusýkingar†
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð með mótetnum gegn blóðflögum
Ónæmiskerfi	Ofnæmi Bráðaofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring	Vessaþurrð (vegna niðurgangs og uppkasta) Blóðþurrð
Taugakerfi	Tímabundnir talörðugleikar, sem í sumum tilvikum mátti tengja kólínvirku heilkenni sem kom fram við eða skömmu eftir innrennsli irinótekans Náladofi Ósjálfráðir vöðvasamdrættir
Hjarta	Háþrýstingur (meðan á innrennsli stendur eða eftir að því lýkur) Blóðrásarbilun‡
Æðar	Lágþrýstingur‡
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Millivefslungnasjúkdómur sem lýsir sér sem lungnaíferð kemur sjaldan fram við irinótekanmeðferð; greint hefur verið frá snemmkomnum áhrifum á borð við mæði (sjá kafla 4.4). Mæði (sjá kafla 4.4) Hiksti
Meltingarfæri	Þarmateppa Garnalömun: einnig hefur verið greint frá tilvikum garnalömunar án undangenginnar ristilbólgu Risaristill Blæðing frá meltingarvegi Ristilbólga; í sumum tilfellum var meðhöndlun ristilbólgu erfiðari vegna sármyndunar, blæðingar, garnalömunar eða sýkingar. Botnristilbólga Blóðþurrðarristilbólga Sáraristilbólga Hækkuð gildi brisensíma, með eða án einkenna Rof í meltingarvegi
Lifur og gall	Fitulífrarbólga Fitulifur
Húð og undirhúð	Húðviðbrögð
Stoðkerfi og bandvefur	Krampar
Nýru og þvaggfæri	Skert nýrnastarfsemi og bráð nýrnabilun, oftast hjá sjúklingum með sýkingu og/eða minnkað blóðrúmmál vegna mikilla eituráhrifa á meltingarfæri‡ Skert nýrnastarfsemi‡
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað
Rannsóknaniðurstöður	Hækkuð gildi amýlása Hækkuð gildi lípasa Blóðkalíumlækkun Blóðnatrínlækkun, einkum í tengslum við niðurgang og uppköst Örsjaldan hefur verið greint frá hækkuðum gildum transamínasa (t.d. ASAT og ALAT) án þess að um vaxandi meinvörp í lifur væri að ræða.

*t.d. lungnabólga af völdum pneumocystis jirovecii, aspergillus-sveppasýking í berkjum og lungum, altæk hvítsveppasýking.

†t.d. ristill, influensa, endurvakning lifrabólgu B, ristilbólga af völdum stórfrumuveiru.

‡ Fá tilvik vanstarfsemi nýrna, lágþrýstings eða hjarta- og blóðrásarbilunar hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa orðið fyrir ofþornun í tengslum við niðurgang og/eða uppköst eða blóðsýkingu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Tilkynnt hefur verið um ofskömmun sem nemur allt að því u.þ.b. tvisvar sinnum ráðlögðum meðferðarskamti, en slíkt kann að reynast banvænt. Mikilvægustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru alvarleg dauðfyringafæð og alvarlegur niðurgangur.

Meðferð

Ekkert þekkt mótefni er til við Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn. Hefja skal hámarks stuðningsmeðferð til þess að koma í veg fyrir vessapurrd vegna niðurgangs og til þess að meðhöndla hugsanlega fylgikvilla af völdum sýkinga.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, ; tóþóísómerasa I (top1)-hemill
ATC-flokkur: L01CE02

Verkunarháttur

Tilraunaupplýsingar

Irinótekan er hálfamtengd afleiða kamptótesíns. Það er æxlishefjandi efni sem virkar sem sértækur hemill á DNA tóþóísómerasa I. Það umbrotnar í flestum vefjum fyrir tilstilli karboxýlesterasa yfir í SN-38, sem reyndist virkara en irinótekan í hreinsuðum tóþóísómerasa I og með meiri frumudrepandi virkni en irinótekan gegn ýmsum frumulínum æxla úr músum/rottum og mönnum. Hemlun DNA tóþóísómerasa I af völdum irinótekans eða SN-38 veldur einþátta DNA skemmdum sem blokkar DNA eftirmyndunarkvíslina og bera ábyrgð á frumudrepandi virkni. Þessi frumudrepandi virkni reyndist vera tímaháð og tengdist sérstaklega S fasanum.

P-glykóprótín MDR greindi ekki merkjanlega irinótekan og SN-38 *in vitro* og þau sýndu frumudrepandi virkni gegn frumulínum sem voru ónæmar fyrir doxórúbisíni og vinblastíni.

Að auki hefur irinótekan breiða virkni gegn æxlum *in vivo* gagnvart æxlislíkönum hjá músum/rottum (P03 kirtilkrabbamein í brisgöngum, MA16/C kirtilkrabbamein í brjóstum, C38 og C51 kirtilkrabbamein í ristli) og gagnvart ósamgena græðlingum hjá mönnum (Co-4 kirtilkrabbamein í ristli, Mx-1 kirtilkrabbamein í brjóstum, ST-15 og SC-16 kirtilkrabbamein í meltingarvegi). Irinótekan er einnig virkt gegn æxlum sem tjá P-glykóprótín MDR (P388 hvítblæði sem er ónæmt fyrir vinkristíni og doxórúbisíni).

Auk virkni irinótekans gegn æxlum eru mikilvægustu lyfjafræðileg áhrif irinótekans hemlun asetylklólinesterasa.

Klínískar upplýsingar

Við samsetta meðferð sem fyrsta meðferðarúrræði gegn krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum

Í samsettri meðferð með fólínsýru og 5-flúorúrasíli

Fasa III rannsókn var framkvæmd á 385 sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum og sem fengu annað hvort meðferðaráætlun þar sem skömmtun fór fram á 2 vikna fresti (sjá kafla 4.2) eða vikulega. Á 1. degi meðferðaráætlunar með skömmtun á 2 vikna fresti var lyfjagjöf með irinótekani sem nam 180 mg/m² einu sinni á 2 vikna fresti fylgt eftir með innrennsli með fólínsýru (200 mg/m² með 2 klst. innrennsli í bláæð) og 5-flúorúrasíli (400 mg/m² sem stakur skammtur í bláæð og síðan 600 mg/m² með 22 klst. innrennsli í bláæð). Á degi 2 eru fólínsýra og 5-flúorúrasíl gefin með sömu skömmtum og skammtaáætlunum. Í meðferðaráætluninni með vikulegri skömmtun er lyfjagjöf irinótekans sem nemur 80 mg/m² fylgt eftir innrennsli með fólínsýru (500 mg/m² með 2 klst. innrennsli í bláæð) og síðan 5-flúorúrasíli (2300 mg/m² með 24 klst. innrennsli í bláæð) í 6 vikur.

Í rannsókninni á samsettri meðferð með þeim 2 meðferðaráætlunum sem lýst er hér að ofan var verkun irinótekans metin hjá 198 meðhöndluðum sjúklingum:

	Samsettar meðferðaráætlanir (n=198)		Meðferðaráætlun með vikulegri skömmtun (n=50)		Meðferðaráætlun með skömmtun á 2 vikna fresti (n=148)	
	Irinótekan +5FU/FA	5FU/FA	Irinótekan +5FU/FA	5FU/FA	Irinótekan +5FU/FA	5FU/FA
Svörunartíðni (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p gildi	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Miðgildi tíma fram að framgangi sjúkdóms (mánuðir)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p gildi	p<0,001		NS		p=0,001	
Miðgildi lengdar svörunar (mánuðir)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p gildi	NS		p=0,043		NS	
Miðgildi lengdar svörunar og stöðugleika (mánuðir)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p gildi	p<0,001		NS		p=0,003	

Miðgildi tíma fram að meðferðar-bresti (mánuðir)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p gildi	p=0,0014		NS		p<0,001	
Miðgildi lifunar (mánuðir)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p gildi	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU : 5-flúorúrasíl

FA : fólínsýra

NS : Ekki marktækt

*: Samkvæmt þýðisgreiningu áætlunarinnar

Í meðferðaráætlun með vikulegri skömmtun var nýgengi alvarlegs niðurgangs 44,4% hjá sjúklingum sem fengu irinótekan samhliða 5FU/FA og 25,6% hjá sjúklingum sem fengu 5FU/FA eingöngu. Nýgengi alvarlegrar daufkyrningafæðar (daufkyrningafjöldi < 500 frumur/mm³) var 5,8% hjá sjúklingum sem fengu irinótekan samhliða 5FU/FA og 2,4% hjá sjúklingum sem fengu 5FU/FA eingöngu.

Auk þess var miðgildi tími fram að viðvarandi afturför hvað varðar færnistöðu mun lengri hjá hópnum sem fékk irinótekan í samsettri meðferð en hjá hópnum sem fékk 5FU/FA eingöngu (p=0,046).

Lífsgæði voru metin í þessari fasa III rannsókn með aðstoð EORTC QLQ-C30 spurningalistans. Tími fram að viðvarandi afturför lengdist sífellt hjá hópnum sem fengu irinótekan. Framvinda almennrar heilsu/lífsgæða var örlítið betri hjá hópnum sem fékk irinótekan í samsettri meðferð en munurinn var þó ekki marktækur; þetta staðfestir að unnt er að ná fram verkun irinótekans í samsettri meðferð án þess að hafa áhrif á lífsgæði.

Í samsettri meðferð með bevacizumabi:

Í klínískri, slembiraðaðri, tvíblindri fasa III rannsókn með virkum samanburði var lagt mat á bevacizumab í samsettri meðferð með irinótekani/5FU/FA sem fyrsta meðferðarræði við krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum (rannsókn AVF2107g). Þegar bevacizumabi var bætt við samsetta meðferð með irinótekani/5FU/FA olli það tölfræðilega marktækri lengingu á heildarlifun. Vart varð við klínískan ávinning, mældan samkvæmt heildarlifun, hjá öllum fyrirfram tilgreindum undirhópum sjúklinga, að meðtöldum þeim sem voru skilgreindir eftir aldri, kyni, færnistöðu, staðsetningu upphafslegs æxlis, fjölda líffæra sem áttu í hlut og lengd meinvarpasjúkdóms. Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bevacizumab. Samantekt á verkunarniðurstöðum úr rannsókn AVF2107g er að finna á töflunni hér fyrir neðan.

	AVF2107g	
	Armur 1 Irinótekan/5FU/FA lyfleysa	Armur 2 Irinótekan/5FU/FA bevacizumab ^a
Fjöldi sjúklinga	411	402
Heildarlifun		
Miðgildistími (mánuðir)	15,6	20,3
95% Öryggisbil	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Áhættuhlutfall ^b		0,660
p-gildi		0,00004
Lifun án framgangs sjúkdóms		
Miðgildistími (mánuðir)	6,2	10,6
Áhættuhlutfall		0,54
p-gildi		<0,0001
Heildarsvörunarhlutfall		
Hlutfall (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-gildi		0,0036
Lengd svörunar		
Miðgildistími (mánuðir)	7,1	10,4
25–75 prósentumark (mánuðir)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg á 2 vikna fresti.

^bÍ hlutfalli við samanburðararm.

Í samsettri meðferð með cetuximabi

EMR 62 202-013: Í þessari rannsókn á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum sem höfðu ekki fengið meðferð áður við meinvarpasjúkdómi var samsett meðferð með cetuximabi og irinótekan auk innrennslis með 5-flúórúrasíli/fólínsýru (5-FU/FA) (599 sjúklingar) borin saman við sömu krabbameinslyfjameðferð eingöngu (599 sjúklingar). Hjá þeim sjúklingahópi sem hægt var að meta með tilliti til KRAS stöðu reyndust 64% vera með æxli af KRAS villigerð.

Samantekt á verkunarniðurstöðum sem komu fram í rannsókninni er að finna á töflunni hér fyrir neðan:

Breyta/tölfræði	Heildarþýði		Þýði með KRAS villigerð	
	Cetuximab ásamt FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab ásamt 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-gildi	0,0038		0,0025	

PFS				
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-gildi	0,0479		0,0167	

CI = öryggisbil, FOLFIRI = irinótekan auk innrennslis með 5-FU/FA, ORR = hlutlæg svörunartíðni (sjúklingar með fulla svörun eða hlutasvörun), PFS = Lifunartími án framgangs sjúkdóms

Í samsettri meðferð með capecitabíni

Upplýsingar úr slembiraðaðri fasa III rannsókn með samanburði (CAIRO) styðja notkun capecitabíns með upphafsskammti sem nemur 1000 mg/m² í 2 vikur á 3 vikna fresti í samsettri meðferð með irinótekani sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir sjúklinga með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. 820 sjúklingum var slembiraðað til að fá annað hvort raðbundna meðferð (n=410) eða samsetta meðferð (n=410). Raðbundin meðferð fól í sér capecitabín sem fyrsta meðferðarúrræði (1250 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga), irinótekan sem annað meðferðarúrræði (350 mg/m² á degi 1) og samsetta meðferð með capecitabíni (1000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga) og oxaliplátíni (130 mg/m² á degi 1) sem þriðja meðferðarúrræði. Samsett meðferð fól í sér capecitabín sem fyrsta meðferðarúrræði (1000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga) ásamt irinótekani (250 mg/m² á degi 1) (XELIRI) og capecitabín (1000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga) ásamt oxaliplátíni (130 mg/m² á degi 1) sem annað meðferðarúrræði. Allar meðferðarlotur voru gefnar með 3 vikna millibili. Þegar um fyrsta meðferðarúrræði var að ræða var miðgildi lifunar án framgangs sjúkdóms hjá meðferðarþýðinu 5,8 mánuðir (95%CI, 5,1 -6,2 mánuðir) hvað varðar einlyfjameðferð með capecitabíni og 7,8 mánuðir (95% CI, 7,0-8,3 mánuðir) hvað varðar XELIRI (p=0,0002).

Upplýsingar úr bráðbirgðagreiningu á fjölsetra, slembiraðaðri fasa III rannsókn með samanburði (AIO KRK 0604) styðja notkun capecitabíns með upphafsskammti sem nemur 800 mg/m² í 2 vikur á 3 vikna fresti í samsettri meðferð með irinótekani og bevacizumabi sem fyrsta meðferðarúrræði fyrir sjúklinga með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. 115 sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með capecitabíni ásamt irinótekani (XELIRI) og bevacizumabi: capecitabín (800 mg/m² tvisvar á dag í tvær vikur og síðan 7 daga hlé), irinótekan (200 mg/m² með 30 mínútna innrennslis á degi 1 á 3 vikna fresti) og bevacizumab (7,5 mg/kg með 30 til 90 mínútna innrennslis á degi 1 á 3 vikna fresti); alls 118 sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með capecitabíni í samsettri meðferð með oxaliplátíni og bevacizumabi: capecitabín (1000 mg/m² tvisvar á dag í tvær vikur og síðan 7 daga hlé), oxaliplátín (130 mg/m² með 2 klst. innrennslis á degi 1 á 3 vikna fresti) og bevacizumab (7,5 mg/kg með 30 til 90 mínútna innrennslis á degi 1 á 3 vikna fresti). Lifun án framgangs sjúkdóms eftir 6 mánuði hjá meðferðarþýðinu var 80% (XELIRI ásamt bevacizumabi) samanborið við 74 % (XELOX ásamt bevacizumabi). Heildarsvörunarhlutfall (full svörun og hlutasvörun) var 45 % (XELOX ásamt bevacizumabi) samanborið við 47 % (XELIRI ásamt bevacizumabi).

Við einlyfjameðferð sem annað meðferðarúrræði gegn krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum:

Klínískar fasa II/III rannsóknir voru framkvæmdar hjá fleiri en 980 sjúklingum við meðferðaráætlun með skömmtun á 3 vikna fresti gegn krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum þar sem meðferðarþýðing hafði átt sér stað við fyrri meðferðaráætlun með 5-FU.

Verkun irinótekans var metin hjá 765 sjúklingum með skráðan framgang sjúkdóms eftir meðferð með 5-FU við upphaf rannsóknar.

	Fasa III					
	Irinótekan samanborið við stuðningsmeðferð			Irinotecan samanborið við 5FU		
	Irinótekan n=183	Stuðnings- meðferð n=90	p gildi	Irinótekan n=127	5FU n=129	p gildi
Lifun án framgangs sjúkdóms eftir 6 mánuði (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p=0,03
Lifun eftir 12 mánuði (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,0351
Miðgildi lifunar (Mánuðir)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: Á ekki við

*: Tölfræðilega marktækur munur

Í fasa II rannsóknunum sem voru framkvæmdar á 455 sjúklingum með meðferðaráætlun þar sem skömmtun fór fram á 3 vikna fresti var lifun án framgangs sjúkdóms eftir 6 mánuði 30 % og miðgildi lifunar var 9 mánuðir. Miðgildi tíma fram að framgangi sjúkdóms var 18 vikur.

Auk þess voru fasa II rannsóknir án samanburðar framkvæmdar á 304 sjúklingum sem fengu meðferðaráætlun þar sem skömmtun fór fram vikulega með skammti sem nam 125 mg/m² og var gefinn með innrennsli í bláæð í 90 mínútur í 4 vikur samfelldt og síðan var gert hlé í 2 vikur.

Í þessum rannsóknunum var miðgildi tíma fram að framgangi sjúkdóms 17 vikur og miðgildi lifunar var 10 mánuðir. Vart varð við svipað öryggismynstur við meðferðaráætlun með vikulegri skömmtun hjá 193 sjúklingum þar sem upphafsskammtur var 125 mg/m², samanborið við meðferðaráætlun með skömmtun 3 í viku. Fyrstu lausu hægðir hófust að miðgildi á degi 11.

Í samsettri meðferð með cetuximabi eftir að frumdrepani meðferð með irinótekani hefur brugðist:

Verkun samsettrar meðferðar með cetuximabi og irinótekani var rannsökuð í tveimur klínískum rannsóknunum. Samsetta meðferð fengu alls 356 sjúklingar með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum og tjáningu EGFR sem höfðu nýlega orðið fyrir meðferðarbresti með frumdrepani meðferð með irinótekani og sem voru í það minnsta með Karnofsky færnistöðu sem nam 60 en flestir með Karnofsky færnistöðu sem nam ≥ 80 .

EMR 62 202-007: Í þessari slembiröðuðun rannsókn var samsett meðferð með cetuximabi og irinótekani (218 sjúklingar) borin saman við einlyfjameðferð með cetuximabi (111 sjúklingar).

IMCL CP02-9923: Í þessari opnu, stakarma rannsókn var samsett meðferð rannsökuð hjá 138 sjúklingum.

Samantekt á verkunarniðurstöðum úr rannsókninni er að finna á töflunni hér fyrir neðan:

Rann-sókn	N	ORR		DCR		PFS (mánuðir)		OS (mánuðir)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Miðgildi	95% CI	Miðgildi	95% CI
Cetuximab + irinótekan									
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 = öryggisbil, DCR = sjúkdómshemlun (sjúklingar með fulla svörun, hlutasvörun eða stöðugan sjúkdóm í a.m.k. 6 vikur), ORR = hlutlæg svörunartíðni (sjúklingar með fulla svörun eða hlutasvörun), OS = heildarlífunartími, PFS = Lífun án framgangs sjúkdóms

Verkun samsettrar meðferðar með cetuximabi og irinótekani reyndist meiri en við einlyfjameðferð með cetuximabi, hvað varðar hlutlæga svörunartíðni (ORR), sjúkdómshemlun (DCR) og lífun án framgangs sjúkdóms (PFS). Í slembiröðudu rannsókninni var ekki sýnt fram á nein áhrif á heildarlífun (áhættuhlutfall 0,91; $p = 0,48$).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að innrennslinu lauk með ráðlögðum skammti sem nam 350 mg/m^2 var meðal hámarksþéttni irinótekans og SN-38 í blóðvökva $7,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ og 56 ng/ml , í þessari röð, og meðal AUC gildi voru $34 \text{ } \mu\text{g.klst./ml}$ og 451 ng.klst./ml , í þessari röð. Almenn varð vart við mikinn á einstaklingum hvað varðar lyfjahvarfabreytur í tengslum við SN-38.

Dreifing

Í fasa I rannsókn hjá 60 sjúklingum sem fengu skammta á bilinu 100 til 750 mg/m^2 með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á þriggja vikna fresti, var dreifingarrúmmálið við stöðuga þéttni (Vss) 157 l/m^2 . Prótínbinding irinótekans og SN-38 í blóðvökva var u.þ.b. 65 % og 95 % *in vitro*, í þessari röð.

Umbrot

Rannsóknir á massajöfnuði og umbrotum á 14 C-merktu lyfi hafa sýnt að meira en 50% skammts af irinótekani sem gefinn er í bláæð hverfur brott sem óbreytt lyf, þ.e. 33% með hægðum eða að mestu í galli og 22% í þvagi.

Tvö umbrotaferli eiga við um a.m.k. 12% af skammtinum, hvort um sig:

- Vatnsrof fyrir tilstilli karboxýlesterasa í virka umbrotsefnið SN-38. SN-38 hverfur að mestu brott fyrir tilstilli glúkúroníðunar og síðan með útskilnaði um gall og nýru (innan við 0,5% af skammti irinótekans) SN-38 glúkúroníð er svo líklega vatnsrofið í þörmum.
- Oxunarferli sem eru háð cytókróm P450 3A ensínum og valda opnun ytri píperídín hrings ásamt myndun APC (amínópentensýruafleiða) og NPC (megin amínafleiða) (sjá kafla 4.5).

Óbreytt irinótekan er megin efnið í blóðvökva og þar á eftir APC, SN-38 glúkúroníð og SN-38. Aðeins SN-38 hefur verulega frumudrepandi virkni.

Brotthvarf

Í fasa I 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 irinótekans verður í tveimur eða þremur fösum. Úthreinsun úr plasma var að meðaltali 15 l/klst./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 lokahelmingunartími brotthvarfs að meðaltali 13,8 klst.

Úthreinsun irinótekans minnkaði um 40% hjá sjúklingum með gallrauðadreyra á bilinu 1,5 til 3 sinnum ULN. Hjá þessum sjúklingum olli 200 mg/m² skammtur af irinótekani sambærilegri útsetningu fyrir lyfinu í blóðvökva og kom fram við 350 mg/m² hjá krabbameinssjúklingum með eðlilegar lifrabreytur.

Línulegt/ólínulegt samband

Þýðisgreining á lyfjahvörfum irinótekans hefur verið gerð á 148 sjúklingum með krabbamein í ristli/endaparmi með meinvörpum, sem meðhöndlaðir voru samkvæmt mismunandi áætlunum og með mismunandi skömmtum í fasa II rannsóknunum. Breytur lyfjahvarfa sem voru metnar í þriggja hólfa líkani voru svipaðar þeim sem komu í ljós í fasa I rannsóknunum. Í öllum rannsóknunum hefur komið í ljós að útsetning fyrir irinótekani (CPT-11) og SN-38 eykst í réttu hlutfalli við gefinn skammt af CPT-11; lyfjahvörfin eru óháð fjölda fyrri meðferðarlota og meðferðaráætlunum.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Það hve alvarlegar helstu eiturverkanir af völdum Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisþykki, lausnar eru (t.d. hvítkorna- og daufkyrningafæð (e. leukoneutropenia) og niðurgangur) er háð því hve útsettur (AUC) sjúklingur er fyrir lyfinu og umbrotsefninu SN-38. Við einlyfjameðferð kom fram marktækt sambandi á milli eiturverkunar á blóðmynd (fækkun hvítra blóðkorna og daufkyrninga við lággildi) eða alvarleika niðurgangs annars vegar og AUC-gilda irinótekans og umbrotsefnisins SN-38 hins vegar.

Sjúklingar með skerta UGT1A1 virkni

Úridín-dífosfatglúkúrónósýl-transferasi 1A1 (UGT1A1) tekur þátt í óvirkjandi umbroti á SN-38, virka umbrotsefni irinótekans, í óvirkt SN-38 glúkúróníð (SN-38G). UGT1A1 genið er mjög fjölbreytilegt, sem leiðir til breytilegrar umbrotsgetu milli einstaklinga. Mest þekktu afbrigði UGT1A1 gensins eru UGT1A1*28 og UGT1A1*6. Þessi afbrigði og aðrir meðfæddir gallar í tjáningu UGT1A1 (svo sem Gilberts heilkenni og Crigler-Najjar) tengjast skertri virkni ensímsins.

Sjúklingar sem eru slakir UGT1A1 umbrjótar (t.d. arfhreinir fyrir UGT1A1*28 eða *6 afbrigði) eru í aukinni hættu á að fá verulegar aukaverkanir svo sem daufkyrningafæð og niðurgang eftir gjöf irinótekans, sem afleiðing af SN-38 uppsöfnun. Samkvæmt gögnum úr nokkrum safngreiningum er hættan meiri hjá sjúklingum sem fá irinótekan skammta >180 mg/m² (sjá kafla 4.4).

Hægt er að nota UGT1A1 arfgerðargreiningu til að bera kennsl á sjúklinga sem eru í aukinni hættu á að fá verulega daufkyrningafæð og niðurgang. Tíðni arfhreinna UGT1A1*28 er um 8-20% hjá einstaklingum af evrópskum og afrískum uppruna, frá Austurlöndum nær og rómönsku Ameríku. UGT1A1*6 afbrigðið sést varla hjá þessum einstaklingum. Tíðni *28/*28 er um 1-4%, 3-8% fyrir *6/*28 og 2-6% fyrir *6/*6 meðal fólks frá Austur-Asíu. Tíðni *28/*28 er um 17%, 4% fyrir *6/*28 og 0,2% fyrir *6/*6 meðal fólks frá Mið- og Suður-Asíu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Irinótekan og SN-38 hafa valdið stökkbreytingum *in vitro* í prófi á litningabreytingum á CHO frumum og einnig í *in vivo* smákjarnaprófi hjá músum.

Hins vegar hafa þau ekki sýnt neina tilhneigingu til stökkbreytinga í Ames prófi.

Hjá rottum sem fengu meðferð einu sinni í viku í 13 vikur við hámarksskammta sem námu 150 mg/m² (sem er innan við helmingur af ráðlögðum skammti fyrir menn) var ekki tilkynnt um nein æxli í tengslum við meðferð 91 viku eftir að meðferð lauk.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta af irinótekani voru framkvæmdar á músum, rottum og hundum. Helstu eiturverkanirnar komu fram í blóðmyndandi líffærum og eitlum. Hjá hundum var síðkominn niðurgangur settur í samhengi við rýrnun og staðbundið drep í slímhúð þarma. Einnig varð vart við skallabletti hjá hundum.

Vægi þessara áhrifa var skammtatengt og afturkræft.

Æxlun

Irinotecan hafði vanskapandi áhrif hjá rottum og kaninum við skammta sem voru minni en meðferðarskammtar fyrir menn. Hjá rottum reyndist frjósemi skert hjá afkvæmum dýra sem höfðu fengið meðferð þegar ytri frávik voru til staðar. Þetta kom ekki fram hjá eðlilega sköpuðum ungum. Hjá unगाfullum rottum reyndist fylgjan léttari og afkvæmi höfðu minni lífslíkur og sýndu oftár hegðunarfrávik.

6 Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Sorbitól (E420)
Mjólkursýra
Natríum hýdroxíð (til pH aðlögunar)
Saltsýra (til pH aðlögunar)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol órofinna hettuglasa er 3 ár.

Irinótekan lausnin er eðlis- og efnafræðilega stöðug með innrennslislausnum (0,9% (w/v) natríumklóríðlausn og 5% (w/v) glúkósalausn) í allt að 28 daga ef hún er geymd í LDPE eða PVC ílátum við 5°C eða við 25°C og varin gegn ljósi. Við sólarljós hefur verið sýnt fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika í allt að 3 daga.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni á að nota þynnta lausn tafarlaust. Ef hún er ekki notuð tafarlaust er geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og venjulega ekki meiri en sem nemur 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram við gildaða smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Fyrir 2 ml,

Innrennslisþykkni, lausn kemur fyrir í 5 ml rafgulu hettuglasi úr gleri af gerð I sem er lokað með gráum klóróbútýl gúmmítappa og appelsínugulu smelluloki úr áli.

Fyrir 5 ml,

Innrennslisþykkni, lausn kemur fyrir í 5 ml rafgulu hettuglasi úr gleri af gerð I sem er lokað með gráum klóróbútýl gúmmítappa og rauðu smelluloki úr áli.

Fyrir 15 ml,

Innrennslisþykkni, lausn kemur fyrir í 20 ml rafgulu hettuglasi úr gleri af gerð I sem er lokað með gráum klóróbútýl gúmmítappa og appelsínugulu smelluloki úr áli.

Fyrir 25 ml,

Innrennslisþykkni, lausn kemur fyrir í 30 ml rafgulu hettuglasi úr gleri af gerð I sem er lokað með gráum klóróbútýl gúmmítappa og appelsínugulu smelluloki úr áli.

Fyrir 50 ml,

Innrennslisþykkni, lausn kemur fyrir í 50 ml rafgulu hettuglasi úr gleri af USP-gerð I sem er lokað með gráum Westar sílikon 1 gúmmítappa og appelsínugulu smelluloki úr áli.

Pakkningastærðir:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eins og á við um önnur æxlishefjandi lyf þarf að undirbúa og meðhöndla irinótekan stungulyf með aðgát. Nota skal hlífðarhólf og hlífðarhanska, auk þess að vera í hlífðarslopp. Ef ekkert hlífðarhólf er til staðar skal nota munnhlíf og hlífðargleraugu sem eru tiltæk.

Ef irinótekanlausn eða innrennslislausn komast í snertingu við húðina skal skola tafarlaust og vandlega með sápu og vatni. Ef irinótekanlausn eða innrennslislausn komast í snertingu við slímhúðir skal skola tafarlaust með vatni.

Undirbúningur lyfjagjafar með innrennsli í bláæð:

Eins og á við um önnur inndælanleg lyf þarf að undirbúa irinótekan lausnina með smitgát (sjá kafla 6.3).

Ef vart verður við botnfall í hettuglösum eða eftir þynningu skal fleygja lyfinu í samræmi við hefðbundin ferli varðandi frumudrepandi lyf.

Dragið upp nauðsynlegt magn af irinótekan lausn úr hettuglasinu að viðhafðri smitgát með kvarðaðri sprautu og sprautið í 250 ml innrennslisþoka eða glas sem inniheldur annað hvort 0,9% natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn. Innrennslið skal svo blanda vandlega með því að snúa því í höndunum.

Förgun:

Aðeins einnota.

Farga skal öllu efni sem notað er til þynningar og lyfjagjafar í samræmi við hefðbundin ferli á sjúkrahúsum varðandi frumudrepandi lyf.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/16/075/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. ágúst 2016.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júní 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

6. desember 2023.