1. LEGEMIDLETS NAVN

Irinotecan Fresenius Kabi 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Konsentratet inneholder 20 mg/ml irinotekanhydrokloridtrihydrat (tilsvarende 17,33 mg irinotekan per ml).
Ett hetteglass med 2 ml inneholder 40 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.
Ett hetteglass med 5 ml inneholder 100 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.
Ett hetteglass med 15 ml inneholder 300 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.
Ett hetteglass med 25 ml inneholder 500 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver ml inneholder 45 mg sorbitol (E 420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Konsentratet er en svakt gulfarget oppløsning uten synlige partikler.

pH: 3,0 - 3,8
Osmolaritet: 250 - 400 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Irinotecan Fresenius Kabi er indisert for behandling av pasienter med fremskreden kolorektalkreft:
- i kombinasjon med 5-fluorouracil og folinsyre hos pasienter uten forutgående kjemoterapi for fremskreden sykdom,
- som et enkeltmiddel hos pasienter der en etablert behandlingskur med 5-fluorouracil har mislykkes.

Irinotekan i kombinasjon med cetuksimab er indisert for behandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft som uttrykker epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), RAS villtype metastaserende kolorektalkreft, som ikke har fått behandling mot metastaserende sykdom eller hvor cytotoksisk behandling med irinotekan har mislykkes (se pkt. 5.1).

Irinotekan i kombinasjon med 5-fluorouracil, folinsyre og bevacizumab er indisert til førstelinjebehandling av pasienter med metastaserende karsinom i kolon eller rektum.

Irinotekan i kombinasjon med kapecitabin med eller uten bevacizumab er indisert til førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk kolorektalt karsinom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kun til voksne. Irinotecan Fresenius Kabi infusjonsvæske infunderes via en perifer eller sentral vene.

Anbefalt dosering:

Ved monoterapi (til tidligere behandlede pasienter)
Anbefalt dose er 350 mg/m² irinotekanhydrokloridtrihydrat, administrert som en intravenøs infusjon over en periode på 30 til 90 minutter hver 3. uke (se pkt. 4.4 og 6.6).

Ved kombinasjonsbehandling (til tidligere ubehandlede pasienter)
Sikkerhet og effekt av irinotekan i kombinasjon med 5-fluorouracil (5FU) og folinsyre (FA) er blitt vurdert på bakgrunn av følgende (se pkt. 5.1).

- Irinotekan i tillegg til 5FU/FA hver 2. uke

Anbefalt dose er 180 mg/m² irinotekanhydrokloridtrihydrat, administrert hver 2. uke som en intravenøs infusjon over en periode på 30 til 90 minutter, etterfulgt av infusjon med folinsyre og 5-fluorouracil.

For dosering og administreringsmåte ved samtidig administrering av cetuksimab, se preparatomtalen for dette legemidlet.

Vanligvis benyttes samme dose irinotekan som administrert i siste syklus av tidligere behandlingsregime. Irinotekan må ikke administreres før det har gått én time etter avsluttet infusjon av cetuksimab.

For dosering av og administreringsmåte for bevacizumab, se preparatomtalen for bevacizumab.

For dosering av og administrasjonsmåte ved samtidig behandling med kapecitabin, se pkt. 5.1 og de relevante delene av preparatomtalen for kapecitabin.

Dosejusteringer:

Irinotekan bør administreres først når pasienten har oppnådd tilfredsstillende restitusjon fra alle bivirkninger til Grad 0 eller 1 iht. NCI-CTC-graderingssystemet (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria), samt når behandlingsrelatert diaré er fullstendig kurert.

Ved starten av en påfølgende infusjonsbehandling, bør dosen av irinotekan, og av 5FU hvis relevant, reduseres ut ifra den alvorligste graden av bivirkninger som ble observert ved tidligere infusjon. Behandling bør utsettes med 1-2 uker for å muliggjøre restitusjon av behandlingsrelaterte bivirkninger.

Ved følgende bivirkninger bør dosen av irinotekan og/eller 5FU når dette er relevant, reduseres med 15-20 %:
- hematologisk toksisitet [nøytropeni Grad 4, febril nøytropeni (nøytropeni Grad 3-4 og feber Grad 2-4), trombocytopeni og leukopeni (Grad 4)],
- ikke-hematologisk toksisitet (Grad 3-4).

Anbefalinger ved doseendringer av cetuksimab ved administrering i kombinasjon med irinotekan må følges i samsvar med preparatomtalen for dette legemidlet.

I kombinasjon med kapecitabin hos pasienter som er 65 år eller eldre, anbefales en reduksjon av startdosen av kapecitabin til 800 mg/m^2 to ganger daglig i henhold til preparatomtalen for kapecitabin. Konsulter også anbefalte dosejusteringer ved kombinasjonsbehandling i preparatomtalen for kapecitabin.

Behandlingens varighet:
Behandling med irinotekan bør fortsettes inntil objektiv progresjon av sykdommen eller til uakseptabel toksisitet sees.

Spesielle pasientgrupper:

Pasienter med nedsatt leverfunksjon
Ved monoterapi: Bilirubinnivået i blodet [opptil 3 ganger øvre referanseverdi (ULN)] hos pasienter med funksjonstilstand ≤ 2, bør bestemme startdosen av irinotekan. Hos disse pasientene med hyperbilirubinemi og protrombintid på over 50 %, er clearance av irinotekan redusert (se pkt. 5.2) og følgelig forhøyes risikoen for levertoksisitet. Derfor bør fullstendig telling av blodceller utføres ukentlig i denne pasientgruppen.

- Hos pasienter med bilirubinverdi opptil 1,5 ganger ULN, er anbefalt dosering av irinotekanhydrokloridtrihydrat 350 mg/m².
- Hos pasienter med bilirubinverdi mellom 1,5 og 3 ganger ULN, er anbefalt dosering av irinotekanhydrokloridtrihydrat 200 mg/m².
- Pasienter med bilirubinverdi over 3 ganger ULN, bør ikke behandles med irinotekanhydrokloridtrihydrat (se pkt. 4.3 og 4.4)

Ingen data er tilgjengelige på bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon som får kombinasjonsbehandling med irinotekan.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Irinotekan anbefales ikke til pasienter med nedsatt nyrefunksjon ettersom det ikke er blitt utført studier i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre
Det er ikke utført spesifikke farmakokinetiske studier på bruk hos eldre. Valg av dose må gjøres med forsiktighet da eldre kan ha nedsatte biologiske funksjoner. Denne pasientgruppen bør overvåkes spesielt nøye (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av irinotekan hos barn har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet:
For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kronisk inflammatorisk tarmsykdom og/eller tarmobstruksjon (se pkt. 4.4).
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Amming (se pkt. 4.6).
- Bilirubin > 3 ganger øvre referanseverdi (ULN) (se pkt. 4.4).
- Alvorlig benmargssvikt.
- WHO-funksjonstilstand > 2.
- Samtidig bruk av Johannesurt (se pkt. 4.5).
- Levende svekkede vaksiner (se pkt. 4.5).

For ytterligere kontraindikasjoner av cetuksimab, bevacizumab eller kapecitabin, se preparatomtalen for disse legemidlene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruken av irinotekan bør begrenses til spesialavdelinger for administrering av cytotoksisk kjemoterapi, og det skal kun administreres under overoppsyn av lege med spesialistkompetanse i bruk av kjemoterapi mot kreft.

I lys av bivirkningenes karakter og forekomst, skal irinotekan i følgende tilfeller kun forskrives etter nøye avveining av forventet terapeutisk nytte mot mulig behandlingsrisiko:

- hos pasienter med risikofaktor, især ved WHO-funksjonstilstand = 2.
- i de få tilfeller der pasienten ikke forventes å følge anbefalte retningslinjer for håndtering av bivirkninger (behov for umiddelbar start av antidiarébehandling og langvarig oppfølging av denne kombinert med høyt væskeinntak ved begynnelse av sent debuterende diaré). Det anbefales at sykehuset overvåker disse pasientene spesielt nøye.

Når irinotekan gis som monoterapi, blir det vanligvis forskrevet med 3-ukers doseringsintervall. Et ukentlig doseringsskjema (se pkt. 5) kan imidlertid vurderes hos pasienter som muligens krever tettere oppfølging eller som har spesiell risiko for å utvikle alvorlig nøytropeni.

Forsinket diaré
Pasienter må gjøres oppmerksom på risikoen for forsinket diaré som kan oppstå senere enn 24 timer etter administreringen av irinotekan og når som helst før neste syklus.
Ved monoterapi var median tid til inntreden av første vanntynne diaré på dag 5 etter infusjonen med irinotekan. Pasientene må snarest informere legen sin hvis slik diaré oppstår, samt umiddelbart starte egnet behandling.

Pasienter med økt risiko for diaré er de som tidligere har fått strålebehandling av buk- eller bekkenregionen, pasienter med hyperleukocytose før behandlingsstart eller pasienter med funksjonstilstand ≥ 2 og kvinner. Diaréen kan være livstruende hvis den ikke blir ordentlig behandlet, især hvis pasienten samtidig har nøytropeni.

Så snart den første vanntynne diaréen opptrer, bør pasienten umiddelbart begynne å drikke store mengder elektrolyttholdig væske og en passende behandling mot diaré må igangsettes umiddelbart. Denne behandlingen mot diaré skal være forskrevet ved den avdelingen der behandling med irinotekan foregår. Ved utskrivelse fra sykehus skal de foreskrevne legemidlene utleveres til pasientene slik at behandlingen kan startes straks diaréen inntrer. I tillegg må pasientene informere sin lege eller avdelingen som administrerte irinotekan, når/dersom det oppstår diaré.

Aktuell anbefalt behandling mot diaré består av høye doser loperamid (4 mg ved første inntak og deretter 2 mg hver 2. time). Denne behandlingen skal fortsette med uendret dose i 12 timer etter siste vanntynne diaré. Under ingen omstendigheter skal loperamid administreres i mer enn 48 påfølgende timer ved disse dosene på grunn av risikoen for paralytisk ileus og heller ikke i mindre enn 12 timer.

I tillegg til behandlingen mot diaré skal det gis et profylaktisk bredspektret antibiotikum når diaré er forbundet alvorlig nøytropeni (nøytrofiltall < 500 celler/mm³).

I tillegg til antibiotikabehandling anbefales sykehusinnleggelse for behandling av diaréen i følgende tilfeller:

- Diaré forbundet med feber
- Alvorlig diaré (som krever intravenøs hydrering)
- Diaré som vedvarer i mer enn 48 timer etter start av høydosebehandling med loperamid.

Loperamid bør ikke gis profylaktisk, selv ikke hos pasienter som har opplevd forsinket diaré i tidligere sykluser.

Hos pasienter som har opplevd alvorlig diaré, anbefales reduksjon av dosen i påfølgende sykluser (se pkt. 4.2).

Hematologi

I kliniske studier har hyppigheten av NCI CTC Grad 3 og 4 nøytropeni vært betydelig høyere hos pasienter som tidligere fikk bestråling av bekken/mage enn hos dem som ikke hadde fått slik bestråling. Pasienter med baseline serum totalbilirubin-nivåer på 1,0 mg/dl eller mer har også hatt en betydelig større sannsynlighet for å oppleve Grad 3 eller 4 nøytropeni i første syklus enn de med bilirubinnivåer som var lavere enn 1,0 mg/dl.

Det anbefales ukentlig fullstendig kontroll av antall blodceller under behandling med irinotekan. Pasientene bør gjøres oppmerksom på risikoen for nøytropeni og betydningen av feber. Febril nøytropeni (temperatur > 38 °C og nøytrofiltall ≤ 1000 celler /mm³) bør umiddelbart behandles på sykehus med bredspektrede intravenøse antibiotika.

Hos pasienter som har hatt alvorlige hematologiske hendelser, anbefales en dosereduksjon ved påfølgende administrering (se pkt. 4.2).

Pasienter med alvorlig diaré har økt risiko for infeksjoner og hematologisk toksisitet. Hos pasienter med alvorlig diaré bør det utføres fullstendig blodcelletelling.

Nedsatt leverfunksjon
Det bør utføres leverfunksjonstester før behandlingsstart og før hver syklus.

Ukentlige fullstendige kontroller av antall blodceller bør foretas hos pasienter med bilirubinverdier i området 1,5-3 ganger øvre referanseverdi (ULN), grunnet nedsatt clearance av irinotekan (se pkt. 5.2) og følgelig forhøyet risiko for hematologisk toksisitet i denne populasjonen. For pasienter med bilirubinverdier > 3 ganger øvre referanseverdi (ULN), se pkt. 4.3.

Pasienter med redusert UGT1A1-aktivitet
Pasienter som er UGT1A1-«poor metabolizers», som pasienter med Gilberts syndrom (f.eks. homozygote for UGT1A1*28 eller *6 varianter) har økt risiko for alvorlig nøytropeni og diaré etter behandling med irinotekan. Denne risikoen øker med dosenivået til irinotekan.

Selv om en presis dosereduksjon av startdose ikke er etablert, bør en redusert startdose av irinotekan vurderes for pasienter som er UGT1A1-«poor metabolizers», spesielt pasienter som får doser >180 mg/m² eller skrøpelige pasienter. Det bør tas hensyn til gjeldende kliniske retningslinjer for doseanbefalinger i denne pasientpopulasjonen. Påfølgende doser kan økes basert på individuell pasienttoleranse for behandling.

UGT1A1-genotyping kan brukes til å identifisere pasienter med økt risiko for alvorlig nøytropeni og diaré, men den kliniske nytten av genotyping før behandling er usikker, siden UGT1A1-polymorfisme ikke tar hensyn til all toksisitet som skyldes irinotekanbehandling (se pkt. 5.2).

Kvalme og oppkast
Profylaktisk behandling med antiemetika anbefales før hver behandling med irinotekan. Kvalme og oppkast er blitt hyppig rapportert. Pasienter med oppkast forbundet med forsinket diaré, bør legges inn på sykehus snarest mulig for behandling.

Akutt kolinergt syndrom
Dersom akutt kolinergt syndrom oppstår (definert som tidlig diaré og flere andre tegn og symptomer som svetting, abdominalkramper, myose og spyttsekresjon), bør atropinsulfat (0,25 mg subkutant) administreres hvis ikke kontraindikasjoner foreligger (se pkt. 4.8).

Disse symptomene, som kan observeres under eller kort tid etter infusjon av irinotekan, antas å være relatert til antikolinesteraseaktivitet av irinotekan-modersubstansen, og forventes å forekomme oftere ved høyere irinotekandoser.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med astma. Hos pasienter med tidligere akutt og alvorlig kolinergt syndrom, anbefales at atropinsulfat gis profylaktisk ved de påfølgende doser av irinotekan.

Sykdommer i respirasjonsorganer
Interstitiell lungesykdom, uttrykt som lungeinfiltrasjon, er uvanlig under irinotekanbehandling. Interstitiell lungesykdom kan være fatal. Risikofaktorer som muligens kan forbindes med utvikling av interstitiell lungesykdom, gjelder blant annet bruk av pneumotoksiske legemidler, strålebehandling og kolonistimulerende faktorer. Pasienter med risikofaktorer bør overvåkes nøye for respiratoriske symptomer før og under irinotekanbehandling.

Ekstravasasjon
Det ikke er kjent at irinotekan gir vevsskade, men man må likevel være påpasselig for å unngå ekstravasasjon, og infusjonsstedet må overvåkes for tegn på inflammasjon. Ved ekstravasasjon anbefales det å skylle stedet og påføre is.

Eldre
På grunn av større hyppighet av reduserte biologiske funksjoner, især leverfunksjonen, hos eldre pasienter, bør valg av dose av irinotekan gjøres med forsiktighet hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Kronisk inflammatorisk tarmsykdom og/eller pasienter med tarmobstruksjon
Pasienter må ikke behandles med irinotekan før full restitusjon av tarmobstruksjon er oppnådd (se pkt. 4.3).

Nyrefunksjon
Økt nivå av serumkreatinin eller blod-urea-nitrogen har blitt observert. Det har vært tilfeller av akutt nyresvikt. Disse hendelsene har generelt blitt tilskrevet komplikasjoner ved infeksjon eller dehydrering relatert til kvalme, oppkast eller diaré. Det har også blitt rapportert sjeldne tilfeller av nedsatt nyrefunksjon på grunn av tumorlysesyndrom.

Strålebehandling
Pasienter som tidligere har fått bestråling av bekken/mage, har økt risiko for myelosuppresjon etter administrering av irinotekan. Leger bør utvise forsiktighet ved behandling av pasienter med omfattende tidligere bestråling (f.eks. > 25 % av benmarg bestrålt og innen 6 uker før behandlingen med irinotekan begynner). Dosejustering kan være aktuelt for denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Hjertesykdommer
Myokardiskemi er observert etter behandling med irinotekan, hovedsakelig hos pasienter med underliggende hjertesykdom eller andre kjente risikofaktorer for hjertesykdom eller tidligere cytotoksisk kjemoterapi (se pkt. 4.8).

Pasienter med kjente risikofaktorer bør derfor overvåkes nøye og man bør ta forholdsregler for å redusere alle modifiserbare risikofaktorer (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi).

Karsykdommer
Irinotekan er sjelden forbundet med tromboemboliske hendelser (lungeemboli, venøs trombose og arteriell tromboemboli) hos pasienter med flere risikofaktorer i tillegg til underliggende neoplasma.

Øvrige

Sjeldne tilfeller av nyreinsuffisiens, hypotensjon eller sirkulasjonssvikt er observert hos pasienter som har opplevd episoder med dehydrering forbundet med diaré og/eller oppkast, eller sepsis.

Kvinner i fertil alder og menn skal bruke sikker prevensjon under og i opptil henholdsvis 1 måned og 3 måneder etter behandling.

Samtidig administrering av irinotekan og sterke hemmere (f.eks. ketokonazol) eller induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, apalutamid) av CYP3A4 kan endre metabolismen til irinotekan og bør derfor unngås (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet inneholder 45 mg sorbitol i hver ml konsentrat. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig. En detaljert sykdomshistorie med hensyn til symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk kontraindisert (se pkt. 4.3)

Johannesurt: Reduksjon i plasmakonsentrasjon av den aktive metabolitten i irinotekan, SN-38. I en liten farmakokinetisk studie (n=5) der 350 mg/m^2 irinotekan ble administrert samtidig med 900 mg Johannesurt (*Hypericum perforatum*), ble det observert en reduksjon på 42 % i plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten til irinotekan (SN-38). Johannesurt bør derfor ikke administreres sammen med irinotekan.

Levende svekkede vaksiner (f.eks. gulfebervaksine): Risiko for systemisk reaksjon på vaksiner, potensielt fatal. Samtidig bruk er kontraindisert under behandling med irinotekan og i 6 måneder etter seponering av kjemoterapi. Døde eller inaktiverte vaksiner kan administreres; responsen på slike vaksiner kan imidlertid være svekket.

Samtidig bruk ikke anbefalt (se pkt. 4.4)

Samtidig administrering av irinotekan og sterke hemmende eller induserende legemidler av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) kan endre metabolismen av irinotekan og bør unngås (se pkt. 4.4):

Sterke CYP3A4 og/eller UGT1A1 induserende legemidler: (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin eller analutamid):

Risiko for redusert eksponering for irinotekan, SN-38 og SN-38-glukorunid og redusert farmakodynamisk effekt. Flere studier har vist at samtidig administrering av CYP3A4-induserende antikonvulsive legemidler fører til redusert eksponering for irinotekan, SN-38 og SN-38-glukuronid og redusert farmakodynamisk effekt. Effektene av slike antikonvulsive legemidler ble vist ved en reduksjon i AUC for SN-38 og SN-38G med 50 % eller mer. I tillegg til induksjon av CYP3A4-enzymer, kan økt glukuronidering og økt biliær utskillelsespille en rolle for å redusere eksponeringen for irinotekan og metabolittene. I tillegg med fenytoin: Risiko for forverring av kramper som følge av nedsatt absorpsjon av fenytoin fra fordøyelsen forårsaket av cytotoksiske legemidler.

Sterke CYP3A4-hemmere: (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, proteasehemmere, klaritromycin, erytromycin, telitromycin):

En studie har vist at samtidig administrering av ketokonazol resulterte i en reduksjon i AUC for APC

på 87 % og en økning i AUC for SN-38 på 109 % sammenlignet med irinotekan gitt alene.

UGT1A1 hemmere: (f.eks. atazanavir, ketokonazol, regorafenib):

Risiko for økt systemisk eksponering for SN-38, irinotekans aktive metabolitt. Leger bør ta hensyn til dette dersom bruk av kombinasjonen ikke kan unngås.

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

Risiko for økt irinotekantoksisitet, på grunn av redusert irinotekanmetabolisme av crizotinib eller idelalisib.

Forsiktighet ved bruk
K-vitaminantagonister: Økt risiko for blødning og trombotiske hendelser ved tumorsykdommer. Hvis vitamin K-antagonister er indisert, er økt overvåkingshyppighet av INR (International Normalized Ratio) påkrevd.

Hensyn som må tas ved samtidig bruk
Immunsuppressive midler: (f.eks. ciklosporin, takrolimus): Overdreven immunsuppresjon med risiko for lymfoproliferasjon.

Nevromuskulære blokkere: Interaksjon mellom irinotekan og nevromuskulære blokkere kan ikke utelukkes. Siden Irinotekan har antikolinesteraseaktivitet, kan legemidler med antikolinesteraseaktivitet forlenge de nevromuskulære blokkerende effektene av suksametonium, og den nevromuskulære blokaden av ikke-depolariserende legemidler kan motvirkes.

Andre kombinasjoner

5-fluorouracil/folinsyre: Samtidig administrering av 5-fluorouracil/folinsyre i kombinasjonsregimet endrer ikke farmakokinetikken til irinotekan.

Bevacizumab: Resultatene fra en legemiddelinteraksjonsstudie viste ingen signifikant effekt av bevacizumab på farmakokinetikken til irinotekan og den aktive metabolitten SN-38. Dette utelukker imidlertid ikke økt toksisitet på grunn av deres farmakologiske egenskaper.

Cetuksimab: Det foreligger ikke noe bevis for at sikkerhetsprofilen til irinotekan er påvirket av cetuksimab eller *vice versa*.

Antineoplastiske legemidler (inkludert flucytosin som prodrug for 5-fluoruracil): Bivirkninger av irinotekan, for eksempel myelosuppresjon, kan bli forverret av andre antineoplastiske legemidler som har en lignende bivirkningsprofil.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner
Kvinner i fertil alder og menn må bruke sikker prevensjon under og i opptil henholdsvis 1 måned og 3 måneder etter behandlingen.

Graviditet
For irinotekan foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier har vist embryotoksiske og teratogene effekter hos dyr. Basert på resultater fra dyrestudier og virkningsmekanismen til irinotekan, bør irinotekan derfor ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig.

Amming
^{14}C-irinotekan ble gjenfunnet i morsmelk hos rotte. Det er ukjent hvorvidt irinotekan skilles ut i human morsmelk. På grunn av risiko for bivirkninger hos diende spedbarn bør amming derfor avsluttes mens behandling med irinotekan pågår (se pkt. 4.3).

Fertilitet
Det foreligger ingen data fra mennesker angående effekt av irinotekan på fertilitet. Hos dyr er irinotekan dokumentert å ha en negativ effekt på avkommets fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Irinotekan har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene må advares om mulig svimmelhet eller synsforstyrrelser som kan oppstå i løpet av de første 24 timer etter administrering av irinotekan, samt rådes til ikke å kjøre bil eller betjene maskiner hvis slike symptomer skulle oppstå.

4.8 Bivirkninger

KLINISKE STUDIER
Bivirkningsdata er i stor utstrekning hentet fra studier ved metastatisk kolorektalkreft; frekvensene er presentert nedenfor. Bivirkningene ved andre indikasjoner er forventet å være lignende som de for kolorektalkreft.

De mest vanlige (≥ 1/10) dosebegrensende bivirkninger for irinotekan er forsinket diaré (forekommer mer enn 24 timer etter administrering) og blodsykdommer, inkludert nøytropeni, anemi og trombocytopeni.

Nøytropeni er en dose-begrensende toksisk effekt. Nøytropeni var reversibel og ikke kumulativ; median dag til nadir var 8 dager både ved monoterapi og kombinasjonsbehandling.

Svært ofte ble det observert alvorlig forbigående akutt kolinergt syndrom.

De viktigste symptomene ble definert som tidlig diaré og forskjellige andre symptomer som magesmerter, svetting, myose og økt spyttsekresjon som oppstår under eller i løpet av de første 24 timene etter infusjon av irinotekan. Disse symptomene forsvinner etter administrering av atropin (se pkt. 4.4).

MONOTERAPI
Følgende bivirkninger som vurderes som mulig eller sannsynlig relatert til behandling med irinotekan, har blitt rapportert hos 765 pasienter ved anbefalt dose på 350 mg/m² som monoterapi. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), og svært sjeldne (< 1/10 000).

Bivirkninger rapportert med irinotekan som monoterapi (dosering 350 mg/m² hver 3. uke)		
MedDRA organklassesystem	**Frekvenskategori**	**Foretrukket terminologi**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Infeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøytropeni
	Svært vanlige	Anemi
	Vanlige	Trombocytopeni
	Vanlige	Febril nøytropeni
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt

Bivirkninger rapportert med irinotekan som monoterapi (dosering 350 mg/m^2 hver 3. uke)		
MedDRA organklassesystem	**Frekvenskategori**	**Foretrukket terminologi**
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Kolinergt syndrom
Gastrointestinale lidelser	Svært vanlige	Diarè
	Svært vanlige	Oppkast
	Svært vanlige	Kvalme
	Svært vanlige	Magesmerter
	Vanlige	Forstoppelse
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Alopecia (håravfall) (reversibelt)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Slimhinnebetennelse
	Svært vanlige	Pyreksi
	Svært vanlige	Asteni
Undersøkelser	Vanlige	Økt nivå av kreatinin i blod
	Vanlige	Økt nivå av transaminaser (ASAT og ALAT)
	Vanlige	Økt nivå av bilirubin i blod
	Vanlige	Økt nivå av alkalisk fosfatase i blod

Beskrivelse av enkelte bivirkninger (monoterapi)

Alvorlig diaré ble observert hos 20 % av pasientene som fulgte de anbefalte retningslinjene for behandling av diaré. Alvorlig diaré ble observert i 14 % av de evaluerbare syklusene. Median tid for start av første vanntynne diaré var dag 5 etter infusjon av irinotekan.

Kvalme og oppkast var alvorlig hos ca. 10 % av pasientene som ble behandlet med antiemetika.

Forstoppelse ble observert hos mindre enn 10 % av pasientene.

Nøytropeni ble observert hos 78,7 % av pasientene og var alvorlig (nøytrofiltall < 500 celler/mm^3) hos 22,6 % av pasientene. I 18 % av de evaluerbare syklusene var nøytrofiltallet under 1000 celler/mm^3 inkludert 7,6 % med nøytrofiltall < 500 celler/mm^3.

Nesten alle pasientene var fullt restituert innen dag 22.

Febril nøytropeni ble rapportert hos 6,2 % av pasientene og i 1,7 % av syklusene.

Infeksjon inntraff hos ca. 10,3 % av pasientene (2,5 % av syklusene) og var forbundet med alvorlig nøytropeni hos ca. 5,3 % av pasientene (1,1 % av syklusene) og resulterte i 2 dødsfall.

Anemi ble rapportert hos ca. 58,7 % av pasientene (8 % med hemoglobin < 8 g/dl og 0,9 % med hemoglobin < 6,5 g/dl).

Trombocytopeni (< 100 000 celler/mm^3) ble observert hos 7,4 % av pasientene og i 1,8 % av syklusene, hvorav 0,9 % hadde et platetall på ≤ 50 000 celler/mm^3 i 0,2 % av syklusene.

Nesten alle pasientene var fullt restituert innen dag 22.

Akutt kolinergt syndrom
Alvorlig, forbigående akutt kolinergt syndrom ble observert hos 9 % av pasientene som ble behandlet med monoterapi.

Asteni var alvorlig hos mindre enn 10 % av pasientene som fikk behandling med monoterapi. Årsakssammenheng med irinotekan er ikke fullstendig klarlagt.

Pyreksi uten infeksjon og uten samtidig alvorlig nøytropeni forekom hos 12 % av pasienter som fikk monoterapi.

Laboratorieundersøkelser
Forbigående, svak til moderat økning i serumnivåene av transaminaser, alkalisk fosfatase eller bilirubin ble observert hos henholdsvis 9,2 %, 8,1 % og 1,8 % av pasientene, uten at det fantes progredierende levermetastaser.

Forbigående og svak til moderat økning i serumnivået av kreatinin ble observert hos 7,3 % av pasientene.

KOMBINASJONSBEHANDLING
Bivirkninger oppgitt i dette avsnittet viser til irinotekan.

Det er ikke noe som tyder på at sikkerhetsprofilen til irinotekan påvirkes av cetuksimab, eller *vice versa*. I kombinasjon med cetuksimab var de rapporterte ytterligere bivirkningene de som forventes med cetuksimab (som aknelignende dermatitt, 88 %). Se preparatomtalen for cetuksimab for informasjon om bivirkninger av irinotekan i kombinasjon med cetuksimab.

Bivirkninger som ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med kapecitabin i kombinasjon med irinotekan, i tillegg til de som ble observert ved kapecitabin i monoterapi eller som ble observert med hyppigere frekvens sammenlignet med kapecitabin i monoterapi, omfatter: *Svært vanlige, bivirkninger av alle grader:* trombose/emboli*; Vanlige, bivirkninger av alle grader:* hypersensitivitet, myokardiskemi/-infarkt; *Vanlige, Grad 3 og Grad 4 bivirkninger*: febril nøytropeni. For fullstendige opplysninger om bivirkninger knyttet til kapecitabin, henvises det til preparatomtalen for kapecitabin.

Bivirkninger av Grad 3 og Grad 4 som ble rapportert hos pasienter behandlet med kapecitabin i kombinasjon med irinotekan og bevacizumab i tillegg til dem som ble sett ved kapecitabin i monoterapi, eller observert hyppigere sammenlignet med kapecitabin i monoterapi, omfatter: *Vanlige, Grad 3 og Grad 4 bivirkninger:* nøytropeni, trombose/emboli, hypertensjon og myokardiskemi/-infarkt. For fullstendig informasjon om bivirkninger knyttet til kapecitabin og bevacizumab, henvises det til henholdsvis preparatomtalene for kapecitabin og bevacizumab.

Grad 3 hypertensjon var den viktigste betydelige risikofaktor i forbindelse med tilsetning av bevacizumab til bolus irinotekan/5-FU/FA. I tillegg var det en liten økning i Grad 3/4 kjemoterapi-bivirkninger med hensyn til diaré og leukopeni med denne behandlingen, sammenlignet med pasienter som bare fikk bolus irinotekan/5-FU/FA. For annen informasjon om bivirkninger ved kombinasjon med bevacizumab, se preparatomtalen for bevacizumab.

Irinotekan er blitt undersøkt i kombinasjon med 5-FU og FA for metastatisk kolorektalkreft.

Sikkerhetsdata for bivirkninger fra kliniske studier viser svært ofte observert NCI av Grad 3 eller 4 muligens eller sannsynlig relaterte bivirkninger i blod og lymfatiske organer, gastrointestinale forstyrrelser, og hud- og underhudssykdommer iht. MedDRA organklassesystem.

Følgende bivirkninger som anses som muligens eller sannsynligvis relatert til administrering av irinotekan, er rapportert hos 145 pasienter behandlet med irinotekan i kombinasjonsbehandling med 5-FU/FA hver 2. uke med anbefalt dosering på 180 mg/m².

Bivirkninger rapportert med irinotekan i kombinasjonsbehandling (dosering 180 mg/m² hver 2. uke)		
MedDRA organklassesystem	**Frekvenskategori**	**Foretrukket terminologi**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Infeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Trombocytopeni
	Svært vanlige	Nøytropeni
	Svært vanlige	Anemi
	Vanlige	Febril nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Kolinergt syndrom
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré
	Svært vanlige	Oppkast
	Svært vanlige	Kvalme
	Vanlige	Magesmerter
	Vanlige	Forstoppelse
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Alopeci (hårtap) (reversibelt)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Slimhinnebetennelse
	Svært vanlige	Asteni
	Vanlige	Pyreksi
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt nivå av transaminaser (ASAT og ALAT)
	Svært vanlige	Økt nivå av bilirubin i blod
	Svært vanlige	Økt nivå av alkalisk fosfatase i blod

Beskrivelse av enkelte bivirkninger (kombinasjonsbehandling)

Alvorlig diaré ble observert hos 13,1 % av pasientene som følger anbefalte retningslinjer for behandling av diaré. Alvorlig diaré er observert i 3,9 % av de evaluerbare syklusene.

En lavere forekomst av alvorlig **kvalme og oppkast** ble observert (henholdsvis 2,1 % og 2,8 % av pasientene).

Forstoppelse forbundet med irinotekan og/eller loperamid ble observert hos 3,4 % av pasientene.

Nøytropeni ble observert hos 82,5 % av pasientene og var alvorlig (nøytrofiltall < 500/mm³) hos 9,8 % av pasientene. I 67,3 % av de evaluerbare syklusene var nøytrofiltallet under 1000 celler/mm³, hvorav 2,7 % av syklusene hadde nøytrofiltall < 500 celler/mm³. Fullstendig restitusjon var vanligvis nådd innen 7 - 8 dager.

Febril nøytropeni ble rapportert hos 3,4 % av pasientene og i 0,9 % av syklusene.

Infeksjon ble observert hos ca. 2 % av pasientene (i 0,5 % av syklusene), og disse var forbundet med alvorlig nøytropeni hos ca. 2,1 % av pasientene (i 0,5 % av syklusene) og resulterte i ett dødsfall.

Anemi ble rapportert hos 97,2 % av pasientene (2,1 % med et hemoglobinnivå på < 8 g/dl).

Trombocytopeni (< 100 000 celler/mm³) ble observert hos 32,6 % av pasientene og i 21,8 % av syklusene. Alvorlig trombocytopeni (< 50 000 celler /mm³) er ikke observert.

Akutt kolinergt syndrom
Alvorlig, forbigående akutt kolinergt syndrom ble observert hos 1,4 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling.

Asteni var alvorlig hos 6,2 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling. Årsakssammenheng med irinotekan er ikke fullstendig klarlagt.

Pyreksi uten infeksjon og uten samtidig alvorlig nøytropeni forekom hos 6,2 % av pasienter som fikk kombinasjonsbehandling.

Laboratorieundersøkelser
Forbigående forhøyede serumnivåer (Grad 1 og 2) av enten ASAT, ALAT, alkalisk fosfatase eller bilirubin ble observert hos henholdsvis 15 %, 11 %, 11 % og 10 % av pasientene, uten nærvær av progredierende levermetastaser ved kombinasjonsbehandling. Forbigående Grad 3 ble observert hos henholdsvis 0 %, 0 %, 0 % og 1 % av pasientene. Det ble ikke observert noen tilfeller av Grad 4.

Det er svært sjelden rapportert økning av amylase og/eller lipase.

Sjeldne tilfeller av hypokalemi og hyponatremi, for det meste relatert til diaré og oppkast, er rapportert.

ANDRE BIVIRKNINGER RAPPROTERT I KLINISKE STUDIER MED UKENTLIG DOSERINGSPLAN FOR IRINOTEKAN

De følgende ytterligere legemiddelrelaterte hendelser har blitt rapportert i kliniske studier med irinotekan: smerte, sepsis, endetarmssykdommer, gastrointestinal candidainfeksjon, hypomagnesemi, utslett, hudforandringer, unormal gange, forvirring, hodepine, synkope, rødme, bradykardi, urinveisinfeksjon, brystsmerter, økt nivå av gamma-glutamyl-transferase, ekstravasasjon, tumorlysesyndrom, kardiovaskulære forstyrrelser (angina pektoris, hjertestans, myokardinfarkt, myokardiskemi, perifere vaskulære sykdommer, vaskulære sykdommer), og tromoemboliske hendelser (arteriell trombose, cerebralt infarkt, cerebrovaskulær skade, dyp venetrombose, perifer embolisme, pulmonær embolisme, tromboflebitt, trombose og plutselig død). (Se pkt. 4.4).

OVERVÅKING ETTER MARKEDSFØRING
Frekvens fra overvåking etter markedsføring er ikke kjent (kan ikke beregnes ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA organklassesystem	**Foretrukket terminologi**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	• Pseudomembranøs kolitt, ett tilfelle er dokumentert bakteriologisk (*Clostridium difficile*) • Sepsis • Soppinfeksjoner* • Virusinfeksjoner†
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	• Trombocytopeni med platehemmende antistoffer

MedDRA organklassesystem	**Foretrukket terminologi**
Forstyrrelser i immunsystemet	• Overfølsomhetsreaksjon • Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	• Dehydrering (på grunn av diaré og oppkast) • Hypovolemi
Nevrologiske sykdommer	• Taleforstyrrelser, som regel forbigående. I noen tilfeller ble hendelsen tilskrevet kolinergt syndrom observert under eller kort etter infusjonen med irinotekan • Parestesier • Ufrivillige muskelsammentrekninger
Hjertesykdommer	• Hypertensjon (under eller etter infusjonen) • Hjerte- og sirkulasjonssvikt‡
Karsykdommer	• Hypotensjon‡
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	• Interstitiell lungesykdom i form av lungeinfiltrasjon er uvanlig under behandling med irinotekan; tidlige effekter slik som dyspné har blitt rapportert (se pkt. 4.4). • Dyspné (se pkt. 4.4) • Hikke
Gastrointestinale sykdommer	• Tarmobstruksjon • Ileus: tilfeller av ileus uten foregående kolitt har også blitt rapportert • Megakolon • Gastrointestinal blødning • Kolitt; i noen tilfeller ble kolitt komplisert av ulcerasjon, blødning, ileus eller infeksjon. • Tyflitt • Iskemisk kolitt • Ulcerativ kolitt • Symptomatisk eller asymptomatisk økt nivå av enzymer fra bukspyttkjertelen • Perforasjon av tarmen
Lever og gallesykdommer	• Steatohepatitt • Hepatisk steatose
Hud- og underhuds-sykdommer	• Hudreaksjoner
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	• Kramper
Sykdommer i nyre og urinveier	• Nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt, vanligvis hos pasienter som blir infisert og/eller er dehydrert pga. alvorlig gastrointestinal toksisitet‡ • Nedsatt nyrefunksjon‡
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	• Reaksjon på infusjonsstedet
Undersøkelser	• Økt nivå av amylase • Økt nivå av lipase

MedDRA organklassesystem	Foretrukket terminologi
	• Hypokalemi • Hyponatremi, vanligvis forbundet med diaré og oppkast • Økt nivå av transaminaser (dvs. ASAT og ALAT) i fravær av progressive levermetastaser har blitt svært sjeldent rapportert.
* F.eks. pneumocystis jirovecii lungebetennelse, bronkopulmonal aspergillose, systemisk candida. † F.eks. herpes zoster, influensa, hepatitt B reaktivering, cytomegalovirus kolitt. ‡ Sjeldne tilfeller av nyresvikt, hypotensjon eller hjerte- og sirkulasjonssvikt har blitt observert hos pasienter som opplevde episoder med dehydrering assosiert med diaré og/eller oppkast, eller sepsis.	

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer
Det er rapportert om tilfeller av overdosering ved inntak av opptil ca. dobbelt anbefalt dose. Dette kan være fatalt. De viktigste rapporterte bivirkningene er alvorlig nøytropeni og alvorlig diaré.

Behandling
Det finnes ingen kjent antidot mot irinotekan. Maksimal støttebehandling bør igangsettes for å forhindre dehydrering som følge av diaré og for å behandle eventuelle infeksjoner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler. ATC-kode: L01CE02.

Virkningsmekanisme

Eksperimentelle data:

Irinotekan er et semisyntetisk derivat av camptothecin. Det er et antineoplastisk middel som virker som en spesifikk hemmer av DNA-topoisomerase I. Det metaboliseres av karboksylesterase i de fleste vev til SN-38. SN-38 har vist seg å være mer aktiv enn irinotekan overfor renset topoisomerase I og mer cytotoksisk enn irinotekan overfor flere typer murine og humane tumorcellelinjer. Hemmingen av DNA-topoisomerase I med irinotekan eller SN-38 induserer enkelttrådbrudd i DNA som blokkerer DNA- replikasjonsgaffelen og er ansvarlig for den cytotoksiske effekten. Den cytotoksiske effekten har vist seg å være tidsavhengig og spesifikk for cellesyklusens S-fase.
In vitro viste irinotekan og SN-38 seg å ikke bli markant gjenkjent av P-glykoproteinet^{MDR} og viser cytotoksisk aktivitet mot doksorubicin- og vinblastin-resistente cellelinjer.
Videre har irinotekan bred antitumoraktivitet *in vivo* overfor murine tumormodeller (P03 duktalt adenokarsinom i pankreasgangen, MA16/C adenokarsinom i brystet, C38 og C51 adenokarsinom i kolon) og overfor humane xenograft (Co-4 adenokarsinom i kolon, Mx-1 adenokarsinom i brystet, ST-

15 og SC-16 adenokarsinom i magen). Irinotekan er også aktiv mot tumorer som uttrykker p-glykoproteinet^{MDR} (vinkristin- og doksorubicin-resistente P338 leukemier).
Foruten antitumoraktiviteten av irinotekan, er den mest relevante farmakologiske effekten av irinotekan hemmingen av acetylkolinesterase.

Kliniske data:

Ved kombinasjonsbehandling til førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalt karsinom

I kombinasjon med folinsyre og 5-fluorouracil
En fase III-studie ble gjennomført på 385 pasienter med tidligere ubehandlet metastaserende kolorektalkreft enten ved å gi behandlingen hver 2. uke (se pkt. 4.2) eller hver uke. Første dagen i det 2-ukentlige behandlingsregimet ble administrering av irinotekanhydrokloridtrihydrat 180 mg/m^2 som engangsdose hver 2. uke etterfulgt av folinsyreinfusjon (200 mg/m^2 som en 2-timers intravenøs infusjon) og 5-FU (400 mg/m^2 som en intravenøs bolus, etterfulgt av 600 mg/m^2 som en 22-timers intravenøs infusjon). På dag 2 ble folinsyre og 5-FU administrert med samme dose og intervall. I det ukentlige regimet ble administrering av irinotekanhydrokloridtrihydrat 80 mg/m^2 etterfulgt av folinsyreinfusjon (500 mg/m^2 som en 2-timers intravenøs infusjon) og deretter av 5-FU (2300 mg/m^2 som en 24-timers intravenøs infusjon) over en periode på 6 uker.
I studien med kombinasjonsbehandling med de 2 ovenfor nevnte regimer, ble effekten av irinotecan evaluert hos 198 behandlede pasienter:

	Kombinasjonsregimer (n=198)		Ukentlig regime (n=50)		Dosering hver 2. uke (n=148)	
	Irinotekan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekan + 5-FU/FA	5-FU/FA
Responsrate (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-verdi	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediantid til progresjon (mnd.)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-verdi	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Median varighet av respons (mnd).	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-verdi	NS		p = 0,043		NS	
Median varighet av respons og stabilisering (mnd.)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-verdi	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediantid til behandlingssvikt (mnd.)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-verdi	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Median overlevelse (mnd.)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-verdi	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinsyre
NS: ikke signifikant
*: Iht. populasjonsanalyse i protokoll

I det ukentlige behandlingsregimet var forekomst av alvorlig diaré 44,4 % hos pasienter behandlet med irinotekan i kombinasjon med 5-FU/FA og 25,6 % hos pasienter behandlet med 5-FU/FA alene. Forekomsten av alvorlig nøytropeni (nøytrofiltall < 500 celler/mm^3) var 5,8 % hos pasienter behandlet med irinotekan i kombinasjon med 5-FU/FA og 2,4 % hos pasienter behandlet med 5-FU/FA alene.

I tillegg var mediantiden til endelig svekkelse i funksjonstilstand signifikant lengre i den gruppen som fikk irinotekan i kombinasjon med 5-FU/FA i forhold til gruppen som fikk bare 5-FU/FA (p = 0,046).

Livskvalitet ble vurdert i denne fase III-studien ved bruk av EORTC QLQ-C30 spørreskjema. Tid til endelig svekkelse var hele tiden lengre i irinotekangruppen. Utviklingen av den totale helsestatus/livskvalitet var litt, men ikke signifikant bedre i gruppen med irinotekan i kombinasjonsbehandling. Dette viser at en kan oppnå effekt av irinotekan i kombinasjonsbehandling uten å påvirke livskvaliteten.

I kombinasjon med bevacizumab
Effekten av bevacizumab i kombinasjon med Irinotekan/5FU/FA som førstevalgsbehandling ved metastaserende karsinom i kolon eller rektum (studie AVF2107g) ble undersøkt i en fase-III, randomisert dobbeltblind og aktivt kontrollert studie. Tilføyelse av bevacizumab til kombinasjonsbehandling med Irinotekan/5FU/FA førte til en signifikant stigning i total overlevelse. Den kliniske fordelen, målt ved total overlevelse, ble observert i alle pre-spesifiserte undergrupper, inkludert grupper definert ved alder, kjønn, allmenntilstand, primærtumorens lokalisering, antall involverte organer og varighet av den metastaserende sykdommen. Se også preparatomtalen for bevacizumab. Effektdata fra studie AVF2107g er oppsummert i tabellen nedenfor.

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotekan/5-FU/FA + placebo	**Arm 2 Irinotekan/5-FU/FA + Avastin[a]**
Antall pasienter	411	402
Total overlevelse		
Median tid [mnd.]	15,6	20,3
95 % Konfidensintervall	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard ratio [b]		0,660
p-verdi		0,00004
Progresjonsfri overlevelse		
Median tid [mnd]	6,2	10,6
Hazard ratio [b]		0,54
p-verdi		< 0,0001
Total responsrate		
Rate [%]	34,8	44,8
95 % Konfidensintervall	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-verdi		0,0036

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotekan/5-FU/FA + placebo	**Arm 2 Irinotekan/5-FU/FA + Avastin[a]**
Responsvarighet		
Median tid [mnd.]	7,1	10,4
25 – 75 percentil [mnd.]	4,7–11,8	6,7–15,0

[a] 5 mg/kg annenhver uke
[b] Relativt i forhold til kontrollarm.

I kombinasjon med cetuksimab
EMR 62 202-013: Denne randomiserte studien på pasienter med metastatisk kolorektalkreft som ikke hadde fått tidligere behandling for metastatisk sykdom sammenlignet kombinasjonen av cetuksimab og irinotekan i tillegg til infusjon av 5-fluorouracil/folinsyre (5-FU/FA) (599 pasienter) med den samme kjemoterapi alene (599 pasienter). Andelen KRAS villtype tumorer fra pasientpopulasjonen som kunne vurderes for KRAS-status, utgjorde 64 %.

Effektdata fra disse studiene er oppsummert i tabellen nedenfor:

	Total populasjon		**KRAS villtype populasjon**	
Variabel/statistisk	**Cetuksimab pluss FOLFIRI (N=599)**	**FOLFIRI (N=599)**	**Cetuksimab pluss FOLFIRI (N=172)**	**FOLFIRI (N=176)**
ORR				
% (95 % KI)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
p-verdi	0,0038		0,0025	
PFS				
Hazard Ratio (95 % KI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
p-verdi	0,0479		0,0167	

KI = konfidensintervall, FOLFIRI = irinotekan pluss infusjon 5-FU/FA, ORR = objektiv responsrate (pasienter med fullstendig eller delvis respons), PFS = progresjonsfri overlevelsestid.

I kombinasjon med kapecitabin
Data fra en randomisert, kontrollert fase-III-studie (CAIRO) understøtter bruken av kapecitabin med en initialdose på 1000 mg/m^2 i 2 uker hver 3. uke i kombinasjon med irinotekan som førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk kolorektalkreft. Åttehundreogtjue (820) pasienter ble randomisert til å få enten sekvensiell behandling (n = 410) eller kombinasjonsbehandling (n = 410). Den sekvensielle behandlingen besto av førstelinjebehandling med kapecitabin (1250 mg/m^2 2 ganger daglig i 14 dager), andrelinjebehandling med irinotekan (350 mg/m^2 på dag 1), og tredjelinjebehandling; en kombinasjon av kapecitabin (1000 mg/m^2 2 ganger daglig i 14 dager) med oksaliplatin (130 mg/m^2 på dag 1). Kombinasjonsbehandlingen besto av førstelinjebehandling med kapecitabin (1000 mg/m^2 2 ganger daglig i 14 dager) kombinert med irinotekan (250 mg/m^2 på dag 1) (XELIRI) og andrelinjebehandling med kapecitabin (1000 mg/m^2 2 ganger daglig i 14 dager) pluss oksaliplatin (130 mg/m^2 på dag 1). Alle behandlingssyklusene ble administrert med 3 ukers intervaller. I førstelinjebehandlingen var den mediane progresjonsfrie overlevelsen i intent-to-treat-populasjonen

5,8 måneder (95 % konfidensintervall 5,1-6,2 måneder) for kapecitabin i monoterapi og 7,8 måneder (95 % konfidensintervall 7,0-8,3 måneder) for XELIRI (p = 0,0002).

Data fra en interimanalyse av en randomisert, kontrollert fase-II-multisenterstudie (AIO KRK 0604) understøtter bruken av kapecitabin med en initialdose på 800 mg/m^2 i 2 uker hver 3. uke i kombinasjon med irinotekan og bevacizumab som førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk kolorektalkreft. Etthundreogfemten (115) pasienter ble randomisert til behandling med kapecitabin kombinert med irinotekan (XELIRI) og bevacizumab: kapecitabin (800 mg/m^2 2 ganger daglig i 2 uker etterfulgt av 7 dagers pause), irinotekan (200 mg/m^2 som en 30 minutters infusjon på dag 1 hver 3. uke) og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minutters infusjon på dag 1 hver 3. uke). Totalt ble 118 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin kombinert med oksaliplatin pluss bevacizumab: kapecitabin (1000 mg/m^2 2 ganger daglig i 2 uker etterfulgt av 7 dagers pause), oksaliplatin (130 mg/m^2 som en 2 timers infusjon på dag 1 hver 3. uke) og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minutters infusjon på dag 1 hver 3. uke). Den progresjonsfrie overlevelsen etter 6 måneder i intent-to-treat-populasjonen var 80 % (XELIRI + bevacizumab) versus 74 % (XELOX + bevacizumab). Den totale responsraten (fullstendig + delvis respons) var 45 % (XELOX + bevacizumab) versus 47 % (XELIRI + bevacizumab).

Ved monoterapi for andrelinjebehandling av metastatisk kolorektalt karsinom

Kliniske fase II/III studier ble utført med flere enn 980 pasienter i hver tredje uke doseringsregime med metastaserende kolorektalkreft, hvor tidligere behandling med 5-FU mislyktes. Effekten av irinotekan ble evaluert hos 765 pasienter med dokumentert progresjon under 5-FU behandlingen ved studiestart.

	Fase III					
	Irinotekan versus understøttende behandling			Irinotecan versus 5-FU		
	Irinotekan n = 183	Understøttende behandling n = 90	p verdier	Irinotekan n = 127	5-FU n = 129	p verdier
Progresjonsfri overlevelse ved 6 mnd. (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p = 0,03
Overlevelse ved 12 mnd. (%)	36,2*	13,8	p = 0,0001	44,8*	32,4	p = 0,0351
Median overlevelse (mnd.)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

NA: Data ikke tilgjengelig
*: Statistisk signifikant forskjell

I fase II-studier gjennomført med 455 pasienter med doseringsintervall hver 3. uke, var progresjonsfri overlevelse ved 6 måneder 30 % og median overlevelse var 9 måneder. Mediantiden til progresjon var 18 uker.

I tillegg ble det gjennomført ikke-komparative fase II studier med 304 pasienter behandlet med et ukentlig regime, ved administrering av en dose på 125 mg/m^2 som intravenøs infusjon over en periode på 90 minutter i 4 påfølgende uker etterfulgt av 2 ukers hvileperiode. I disse studiene var mediantid til progresjon 17 uker og median overlevelse var 10 måneder. En lignende sikkerhetsprofil ble observert

hos 193 pasienter med ukentlige doseringsregime, med startdose på 125 mg/m^2, sammenlignet med behandlingsregime hver 3. uke. Mediantiden til begynnelse av første flytende avføring var 11 dager.

I kombinasjon med cetuksimab etter at cytotoksisk behandling med irinotekan har sviktet
Effekten av kombinasjonbehandling med cetuksimab og irinotekan ble undersøkt i to kliniske studier. Totalt 356 pasienter med metastatisk kolorektalkreft med EGFR, som kort tid før hadde fått sviktende cytotoksisk behandling inkludert irinotekan, mottok kombinasjonsbehandlingen. Disse pasientene hadde en Karnofsky-indeks på minst 60, men størstedelen hadde en Karnofsky-indeks på ≥ 80.

EMR 62 202-007: Denne randomiserte studien sammenlignet kombinasjonen av cetuksimab og irinotekan (218 pasienter) med cetuksimab som monoterapi (111 pasienter).

IMCL CP02-9923: Denne «open-label" studien med en gruppe undersøkte kombinasjonsbehandling av 138 pasienter.

Effektdata fra disse studiene er oppsummert i tabellen nedenfor:

Studie	N	ORR		DCR		PFS (måneder)		OS (måneder)	
		n (%)	95 % KI	N (%)	95 % KI	Median	95 % KI	Median	95 % KI
Cetuksimab + irinotekan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCL CP02-9923	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
Cetuksimab									
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

KI = konfidensintervall, DCR = sykdomskontrollrate (pasienter med fullstendig eller delvis respons eller stabil sykdom i minst 6 uker), ORR = objektiv responsrate (pasienter med fullstendig eller delvis respons), OS = total overlevelsestid; PFS = progresjonsfri overlevelse

Effekten av kombinasjonsbehandlingen med cetuksimab og irinotekan var bedre enn effekten av cetuksimab som monoterapi når det gjaldt objektiv responsrate (ORR), sykdomskontrollrate (DCR), og progresjonsfri overlevelse (PFS). I den randomiserte studien er det ikke observert noen effekt på den totale overlevelsen (hazard ratio 0,9, p = 0,48).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorbsjon
Ved infusjonens slutt, ved anbefalt dose på 350 mg/m^2, var gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av irinotekan og SN-38 henholdsvis 7,7 µg/ml og 56 ng/ml, og gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) verdier var henholdsvis 34 µg·time/ml og 451 ng·time/ml. Stor interindividuell variabilitet i farmakokinetiske parametere observeres generelt for SN-38.

Distribusjon
I en fase I-studie med 60 pasienter som ble behandlet med 100 til 750 mg/m^2 gitt som intravenøs infusjon over 30 minutter hver tredje uke, var distribusjonsvolumet ved steady state (Vss): 157 liter/m^2.

Bindingsgraden til plasmaprotein for irinotekan og SN-38 *in vitro* var henholdsvis ca. 65 % og 95 %.

Biotransformasjon
Studier av massebalanse og metabolisme med 14 C-merket legemiddel har vist at over 50 % av en intravenøst administrert dose med irinotekan skilles ut uforandret, 33 % i fæces hovedsakelig via gallen og 22 % i urin.

2 metabolske veier er hver ansvarlig for minst 12 % av dosen:

- Hydrolyse til aktiv metabolitt SN-38 ved karboksylesteraser. SN-38 elimineres hovedsakelig ved glukuronidering, og videre ved biliær og renal utskilling (mindre enn 0,5 % av irinotekan-dosen). Glukuronidkonjugatet av SN-38 blir deretter trolig hydrolysert i tarmen.
- Cytokrom P450 3A-avhengig oksidering, som fører til åpning av den ytre piperidinringen og dannelse av APC (aminopentanoinsyrederivat) og NPC (primært aminderivat) (se pkt. 4.5).

Uforandret irinotekan er den vanligste formen som gjenfinnes i plasma, etterfulgt av APC, SN-38 glukoronid, samt SN-38. Bare SN-38 har signifikant cytotoksisk aktivitet.

Eliminasjon
I en fase I-studie med 60 pasienter som ble behandlet med 100–750 mg/m^2 gitt som intravenøs infusjon over 30 minutter hver tredje uke, viste irinotekan en bifasisk eller trifasisk eliminasjonsprofil. Gjennomsnittlig plasma-clearance var 15 liter/time/m^2. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for første fase i trefasemodellen var 12 minutter og for andre fase 2,5 timer, og terminal halveringstid var 14,2 timer. SN-38 viste en bifasisk eliminasjonsprofil med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på 13,8 timer.

Irinotekan-clearance reduseres med ca. 40 % hos pasienter med bilirubinemi i området 1,5 og 3 ganger den øvre normalgrense. Hos disse pasientene fører en dose på 200 mg/m^2 irinotekan til en plasmaeksponering som er sammenlignbar med den som observeres ved 350 mg/m^2 hos pasienter med normale leververdier.

Linearitet/ikke-linearitet
En populasjonsfarmakokinetisk analyse av irinotekan ble utført på 148 pasienter i fase II-studier. Pasientene hadde metastaserende kolorektalkreft og ble behandlet med ulike regimer og dosenivåer. Farmakokinetiske parametre, estimert med en trekompartmentsmodell, var tilsvarende de som ble funnet i fase I-studiene. Alle studier viser at eksponeringen for irinotekan (CPT-11) og SN-38 øker proporsjonalt med administrert dose av CPT-11. Farmakokinetiske parametere er uavhengig av antall tidligere behandlingssykluser og administreringsregime.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold
Intensiteten til de viktigste toksiske bivirkninger som forekommer under irinotekanbehandling (f.eks. leukonøytropeni og diaré), er relatert til eksponering (AUC) for irinotekan og for metabolitten SN-38. Signifikante korrelasjoner ble observert mellom hematologisk toksisitet (reduksjon av hvite blodceller og nøytrofiler til nadir) eller diaréintensitet og AUC-verdier for både irinotekan og SN-38 metabolitten ved monoterapi.

Pasienter med redusert UGT1A1-aktivitet:
Uridin-difosfat-glukuronoltransferase 1A1 (UGT1A1) er involvert i den metabolske deaktiveringen av SN-38, den aktive metabolitten av irinotekan, til inaktivt SN-38-glukuronid (SN-38G). UGT1A1-genet er svært polymorft, hvilket medfører variabel metabolsk kapasitet fra person til person. De mest velkarakteriserte UGT1A1 genetiske variantene er UGT1A1*28 og UGT1A1*6. Disse variantene og andre medfødte mangler på UGT1A1-ekspresjon (f.eks. Crigler-Najjars og Gilberts syndrom) er forbundet med redusert aktivitet av dette enzymet.

Pasienter som er UGT1A-«poor metabolizers» (f.eks. homozygote for UGT1A1*28 eller *6 varianter) har økt risiko for alvorlige bivirkninger som nøytropeni og diaré etter administrering av irinotekan, som en konsekvens av SN-38-akkumulering. Ifølge data fra flere metaanalyser er risikoen høyere for pasienter som får irinotekandoser >180 mg/m² (se pkt. 4.4).

For å identifisere pasienter med økt risiko for å oppleve alvorlig nøytropeni og diaré, kan UGT1A1-genotyping brukes. Homozygot UGT1A1*28 forekommer med en frekvens på 8-20 % i befolkningen i Europa, Afrika, Nære Østen og latinamerikanere. *6-varianten er nesten fraværende i disse populasjonene. I den østasiatiske befolkningen er frekvensen på *28/*28 omtrent 1-4 %, 3-8 % for*6/*28 og 2-6 % for *6/*6. I den sentral- og sørasiatiske befolkningen er frekvensen av *28/*28 rundt 17 %, 4 % for *6/*28 og 0,2 % for *6/*6.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Irinotekan og SN-38 har vist mutagen effekt *in vitro* ved test på kromosomavvik i CHO-celler og *in vivo* ved mikrokjernetest med mus.

Det er imidlertid ikke vist mutagent potensiale i Ames test.

Hos rotter behandlet én gang per uke i 13 uker med opptil 150 mg/m^2 (som er mindre enn halvparten av anbefalt human dose), ble det ikke rapportert behandlingsutløste tumorer 91 uker etter avsluttet behandling.

Toksisitetsstudier med enkeltdose og gjentatte doser av irinotekan er utført på mus, rotte og hund. De viktigste toksiske effektene ble sett i de hematopoietiske og lymfatiske systemene. Hos hund ble det observert forsinket diaré forbundet med atrofi og fokal nekrose av intestinal mukosa. Alopesi ble også observert hos hund.

Alvorlighetsgraden av disse effektene var doserelaterte og reversible.

Reproduksjon
Irinotekan var teratogent hos rotte og kanin ved doser under human terapeutisk dose. Det ble observert redusert fruktbarhet hos rotteavkom med eksterne abnormaliteter. Dette ble ikke observert hos morfologisk normale avkom. Hos drektige rotter ble det observert redusert placentavekt, samt redusert føtal overlevelse og økning i adferdsmessige abnormaliteter hos avkom.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sorbitol (E 420)
Melkesyre (E 270)
Natriumhydroksid (E 524) (til pH-justering til 3,5)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ingen uforlikeligheter er kjent.
Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass før åpning: 2 år.

Etter fortynning:
Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er 24 timer ved 25 °C eller 48 timer ved 2-8 °C.
Av mikrobiologiske årsaker bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold under bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2-8 °C, med mindre tilberedningen er gjort under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
For opplysninger om oppbevaring av fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Irinotecan Fresenius Kabi 40 mg/2 ml konsentrat til infusjonsvæske
Et 6 ml, Type 1, ravgult hetteglass, lukket med en klorobutyl gummipropp og forseglet med en 20 mm flip-off aluminiumskapsel. Hvert hetteglass kan være pakket i krympeplast sammen med en plastbunn.

Irinotecan Fresenius Kabi 100 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske
Et 6 ml, Type 1, ravgult hetteglass, lukket med en klorobutyl gummipropp og forseglet med en 20 mm flip-off aluminiumskapsel. Hvert hetteglass kan være pakket i krympeplast sammen med en plastbunn.

Irinotecan Fresenius Kabi 300 mg/15 ml konsentrat til infusjonsvæske
Et 20 ml, Type 1, ravgult hetteglass, lukket med en klorobutyl gummipropp og forseglet med en 20 mm flip-off aluminiumskapsel. Hvert hetteglass kan være pakket i krympeplast sammen med en plastbunn.

Irinotecan Fresenius Kabi 500 mg/25 ml konsentrat til infusjonsvæske
Et 30 ml, Type 1, ravgult hetteglass, lukket med en klorobutyl gummipropp og forseglet med en 20 mm flip-off aluminiumskapsel. Hvert hetteglass kan være pakket i krympeplast sammen med en plastbunn.

Irinotecan Fresenius Kabi 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske er tilgjengelig i enkeltpakninger med 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/15 ml og 500 mg/25 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndtering
Som for alle antineoplastiske midler skal det utvises forsiktighet ved håndtering av Irinotecan Fresenius Kabi. Fortynning skal utføres under aseptiske betingelser av trenet personell på et anvist område. Det skal tas forholdsregler for å unngå kontakt med hud og slimhinner.

Instruksjoner ved fortynning
Irinotecan Fresenius Kabi konsentrat til infusjonsvæske er kun beregnet for intravenøs infusjon etter fortynning med anbefalte fortynningsvæsker; enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning. Korrekt volum av Irinotecan Fresenius Kabi konsentrat til infusjonsvæske trekkes opp av hetteglasset med kalibrert sprøyte og injiseres i en 250 ml infusjonspose eller -flaske ved bruk av aseptisk teknikk. Infusjonen skal blandes grundig ved manuell rotasjon.

Ferdig oppløsning er klar, fargeløs til svakt gulfarget og fri for synlige partikler.

Dersom det observeres utfelling i hetteglasset etter fortynning, skal legemidlet kastes i henhold til

standardprosedyrer for cytotoksiske midler.

Bruksanvisning ved tilberedning av Irinotecan Fresenius Kabi infusjonsvæske

1. Avtrekksskap skal benyttes, samt beskyttende hansker og klær. Hvis avtrekksskap ikke er tilgjengelig skal munnbind og beskyttelsesbriller benyttes.
2. Etter anbrudd av beholderene, slik som hetteglass og infusjonsflasker og brukte kanyler, sprøyter, kateter, slanger, samt cytostatikarester skal håndteres som risikoavfall og kastes i henhold til gjeldende retningslinjer for håndtering av RISIKOAVFALL.
3. Følgende instruksjoner skal følges i tilfelle søl:
   - benytt beskyttelsesklær
   - knust glass skal samles opp og kastes i beholderen for RISIKOAVFALL
   - kontaminerte overflater skylles nøye med store mengder kaldt vann
   - skylte overflater skal deretter tørkes omhyggelig, og utstyr som benyttes til tørking skal kastes i RISIKOAVFALL.
4. Hvis irinotecan kommer i kontakt med hud, skal området skylles med store mengder vann og deretter vaskes med såpe og vann. Ved kontakt med slimhinner skylles områdene nøye med vann. Dersom du får ubehag skal lege kontaktes.
5. Dersom irinotecan kommer i kontakt med øynene, skyll dem nøye med store mengder vann. Kontakt en øyelege umiddelbart.

Kassering
Alt utstyr som er benyttet ved tilberedning og administrering eller på annen måte har vært i kontakt med irinotekan, skal kastes i henhold til gjeldende retningslinjer for håndtering av cytostatika.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 430
NO-1753 Halden

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr. 08-6217

9. DATO FOR FØSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for siste markedsføringstillatelse: 09. september 2009
Dato for siste fornyelse: 03. mai 2014

10. OPPDATERINGSDATO

02.03.2022