

1 LEGEMIDLETS NAVN

Irinotecan Accord 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat inneholder 20 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat, tilsvarende 17,33 mg irinotekan.
Ett hetteglass med 2 ml inneholder 40 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (40 mg/2 ml)

Ett hetteglass med 5 ml inneholder 100 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (100 mg/5 ml)

Ett hetteglass med 15 ml inneholder 300 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (300 mg/15 ml)

Ett hetteglass med 25 ml inneholder 500 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (500 mg/25 ml)

Ett hetteglass med 50 ml inneholder 1000 mg of irinotekanhydrokloridtrihydrat (1000 mg/50 ml)

Hjelpestoff med kjent effekt

45 mg sorbitol per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

En blekgul klar oppløsning praktisk talt fri for partikler. pH i området fra ca. 3,0 til 3,8 og osmolalitet i området fra ca. 270 til 330 mOsmol/kg.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Irinotecan Accord 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.

Irinotecan Accord i kombinasjon med cetuximab 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 cytotoxisk behandling med irinotekan har mislykkes (se pkt. 5.1)

Irinotecan Accord i kombinasjon med 5-fluorouracil, folinsyre og bevacizumab er indisert som førstelinjebehandling hos pasienter med metastatisk karsinom i kolon eller rektum

Irinotecan Accord i kombinasjon med kapecitabin med eller uten bevacizumab er indisert som førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk kolorektalt karsinom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kun til voksne. Irinotecan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal infunderes via en perifer eller sentral vene.

Anbefalt dosering:

Ved monoterapi (til tidligere behandlede pasienter):

Anbefalt dose Irinotecan Accord er 350 mg/m² irinotekanhidrokloridtrihydrat, 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 (tidligere ubehandlede pasienter):

Sikkerhet og effekt til Irinotecan Accord i kombinasjon med 5-fluorouracil (5FU) og folinsyre (FA) er blitt vurdert på bakgrunn av følgende (se pkt. 5.1).

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

Anbefalt dose Irinotecan Accord er 180 mg/m² 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 ble administrert i siste syklus av tidligere behandlingsregime. Irinotecan 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:

Irinotecan Accord skal 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 kureret.

Ved starten av en påfølgende infusjonsbehandling, bør dosen av Irinotecan Accord og av 5FU hvis aktuelt, 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 Irinotecan Accord og/eller 5FU der dette er aktuelt, reduseres med 15–20 %:

- haematologisk 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 cetuximab ved administrering i kombinasjon med irinotekan må følges i samsvar med preparatomtalen for dette legemidlet.

Se preparatomtalen for bevacizumab for informasjon om tiltak som skal tas i tilfelle av bivirkninger som følge av bevacizumab.

I kombinasjon med kapecitabin hos pasienter som er 65 år eller eldre, anbefales en reduksjon av startdosen av kapecitabin til 800 mg/m² to ganger daglig i henhold til preparatomtalen for kapecitabin. Se også anbefalte dosejusteringer ved kombinasjonsbehandling i preparatomtalen for kapecitabin.

Behandlingens varighet:

Behandling med Irinotecan Accord bør fortsettes inntil objektiv progresjon av sykdommen eller til uakseptabel toksisitet sees.

Spesielle pasientgrupper:

Pasienter med svekket leverfunksjon: Ved monoterapi: Bilirubinnivået i blodet hos pasienter med funksjonstilstand ≤ 2 , bør bestemme startdosen av Irinotecan Accord. Hos disse pasientene med hyperbilirubinemi og protrombintid på over 50 %, er clearance av irinotekan redusert (se pkt. 5.2) og følgelig forhøyes risikoen for hepatotoksitet. Derfor bør fullstendig telling av blodceller kontrolleres ukentlig i denne pasientgruppen.

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

Ingen data er tilgjengelige på bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon behandlet med Irinotecan Accord i kombinasjonsterapi.

Pasienter med svekket nyrefunksjon: Irinotecan Accord anbefales ikke til pasienter med svekket 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 ettersom eldre kan ha nedsatte biologiske funksjoner. Denne pasientgruppen bør overvåkes spesielt nøye (se pkt. 4.4).

Paediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Irinotecan Accord hos barn har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Forholdsregler før håndtering og administrasjon av legemidlet

Irinotecan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er cytotoksisk. For informasjon om fortynning, og spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering, se pkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

For ytterligere kontraindikasjoner med hensyn till cetuximab, bevacizumab eller kapecitabin, se preparatomtalen for disse legemidlene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruken av Irinotecan Accord skal begrenses til spesialavdelinger for administrasjon 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 Irinotecan Accord 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, sjeldne 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. 5.1) kan imidlertid vurderes til 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 Irinotecan Accord og når som helst før neste syklus. Ved monoterapi var median tid til inntreden av første vanntynne diaré på dag 5 etter infusjonen med Irinotecan Accord. 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 riktig behandlet, især hvis pasienten samtidig har nøytropeni.

Så snart den første vanntynne diaréen opptrer, bør pasienten umiddelbart begynne å drikke store mengder elektrolytt Holdig væske og en passende behandling mot diaré må igangsettes umiddelbart. Denne behandlingen mot diaré skal være forskrevet ved den avdelingen der behandling med Irinotecan Accord har blitt administrert. Ved utskrivelse fra sykehus skal de foreskrevne legemidlene utleveres til pasientene slik at behandlingen kan startes straks diaréen inntre. I tillegg må pasientene informere sin lege eller avdelingen som administrerte Irinotecan Accord 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 nøyropeni (nøyrofiltall < 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 nøyropeni 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 total bilirubin-nivåer på 1,0 mg/dl eller mer har også hatt en betydelig større sannsynlighet for å oppleve Grad 3 eller 4 nøyropeni i første syklus enn de med bilirubin-nivåer som var lavere enn 1,0 mg/dl.

Det anbefales ukentlig fullstendig kontroll av blodceller under behandlingen med Irinotecan Accord. Pasientene bør gjøres oppmerksom på risikoen for nøyropeni og betydningen av feber. Febril nøyropeni (temperatur > 38 °C og nøyrofiltall ≤ 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 blodceller bør foretas hos pasienter med bilirubinverdier i området 1,5–3 ganger 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 ULN, se pkt. 4.3.

Kvalme og oppkast

Profylaktisk behandling med antiemetika anbefales før hver behandling med Irinotecan Accord. Kvalme og oppkast er blitt hyppig rapportert. Pasienter som får oppkast forbundet med forsinket diaré, bør legges inn på sykehus snarest mulig til behandling.

Akutt kolinergt syndrom

Dersom det oppstår akutt kolinergt syndrom (definert som tidlig diaré og flere andre tegn og symptomer som svetting, abdominalkramper, myose og spyttsekresjon), skal 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 irinotekan-doser.

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 Irinotecan Accord.

Sykdommer i respirasjonsorganer

Interstitiell lungesykdom, uttrykt som lungeinfiltrasjon, er uvanlig under irinotekan-behandling. Interstitiell lungesykdom kan være fatal. Risikofaktorer som muligens kan forbindes med utvikling av interstitiell lungesykdom, gjelder blant annet bruk av pneumotoksiske legemidler, stråleterapi og kolonistimulerende faktorer.

Pasienter med risikofaktorer bør overvåkes nøye for respiratoriske symptomer før og under irinotekan-behandling.

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 Irinotecan Accord gjøres med forsiktighet hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Kronisk inflammatorisk tarmsykdom og/eller tarmobstruksjon

Pasienter må ikke behandles med Irinotecan Accord før full restitusjon av tarmobstruksjon er oppnådd (se pkt. 4.3).

Nyrefunksjon

Økning i 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 cytotoxisk kjemoterapi (se pkt. 4.8)

Pasienter med kjente risikofaktorer må derfor overvåkes nøye og man må 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.

Pasienter med redusert UGT1A1-aktivitet

Pasienter som er dårlige UGT1A1-metaboliserere, slik som pasienter med Gilberts syndrom (f.eks. homozygote for UGT1A1*28- eller *6-variantene), har økt risiko for alvorlig nøytropeni og diaré etter irinotekanbehandling. Denne risikoen øker med dosenivået av irinotekan. Selv om en nøyaktig dosereduksjon av startdosen ikke er fastslått, bør en redusert startdose av irinotekan vurderes for pasienter som er dårlige UGT1A1-metaboliserere, spesielt pasienter som får doser >180 mg/m² eller skrøpelige pasienter. Relevante kliniske retningslinjer skal tas i betraktning ved doseanbefalinger til denne pasientpopulasjonen. Etterfølgende doser kan økes basert på pasientens individuelle toleranse for behandlingen. UGT1A1-genotyping kan brukes for å identifisere pasienter med økt risiko for alvorlig nøytropeni og diaré, men den kliniske nytten av genotyping før behandlingen er uviss, siden UGT1A1-polymorfisme ikke redegjør for all toksisitet som observeres med irinotekanbehandling (se pkt. 5.2).

Øvrige

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

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).

Prevensjon for fertile kvinner og menn

På grunn av potensialet for gentoksisitet bør kvinnelige pasienter med reproduksjonspotensial rådes til å bruke svært sikker prevensjon under behandling og i 6 måneder etter den siste dosen med irinotekan.

På grunn av potensialet for gentoksisitet bør mannlige pasienter med kvinnelige partnere med reproduksjonspotensial, rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter den siste dosen med irinotekan (se pkt. 4.6).

Amming

På grunn av potensialet for bivirkninger hos spedbarn som ammes, bør man stoppe amming mens behandlingen med <Irinotekan Accord 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning> pågår (se pkt. 4.3 og 4.6).

Advarsler om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder sorbitol (se pkt. 2). Sorbitol er en kilde til fruktose. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse (HFI) bør ikke ta dette legemidlet med mindre det er strengt nødvendig.

Spedbarn og småbarn (under 2 år) er ikke nødvendigvis diagnostisert med HFI enda. Legemidler (som inneholder fruktose) gitt intravenøst, kan være livstruende for individer med HFI, og skal ikke administreres til denne populasjonen med mindre det er et ekstremt stort klinisk behov og ingen andre alternativer eksisterer.

En detaljert sykdomshistorie med HFI-symptomer skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per hetteglass, 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 den aktive metabolitten til irinotekan, SN-38, plasmanivåer. I en liten farmakokinetisk studie (n=5), der irinotekan 350 mg/m² ble administrert sammen med johannesurt (*Hypericum perforatum*) 900 mg, ble det observert en 42 % reduksjon i den aktive metabolitten til irinotekan, SN-38, plasmakonsentrasjoner. Johannesurt skal derfor ikke administreres med irinotekan.

Levende, svekkede vaksiner (f.eks. gulfebervaksine): Risiko for generalisert reaksjon på vaksiner, potensielt fatal. Samtidig bruk er kontraindisert under behandling med irinotekan og i 6 måneder etter opphør av kjemoterapi. Drepte og inaktiverte vaksiner kan bli administrert, men responsen på slike vaksiner kan være redusert.

Samtidig bruk er ikke anbefalt (se pkt. 4.4)

Samtidig administrering av irinotekan med sterke hemmere eller induktorer 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 apalutamid):

Risiko for redusert eksponering for irinotekan, SN-38 og SN-38-glukuronid og reduserte farmakodynamiske effekter. Flere studier har vist at samtidig administrasjon av CYP3A4-induserende antikonvulsiva fører til redusert eksponering for irinotekan, SN-38 og SN-38-glukuronid og reduserte farmakodynamiske effekter. Effektene av slike antikonvulsiva ble reflektert av en reduksjon i AUC på SN-38 og SN-38G på 50 % eller mer. I tillegg til induksjon av CYP3A4-enzymmer kan forsterket glukuronidering og forsterket utskillelse via gallen bidra til å redusere eksponering for irinotekan og dets metabolitter. I tillegg med fenytoin: Risiko for forverring av kramper som følge av redusert fenytoinabsorpsjon fra fordøyelseskanalen av cytotoxiske legemidler.

Sterke CYP3A4-hemmere: (f.eks. ketokonazol, itraakonazol, 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, den aktive metabolitten for irinotekan. Leger bør ta dette i betraktning hvis kombinasjonen ikke kan unngås.

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

Risiko for økt irinotekantoksisitet grunnet en reduksjon i irinotekanmetabolismen av krizotinib eller idelalisib.

Forsiktighetsregel for bruk

Vitamin K-antagonister: Økt risiko for hemoragi og trombotiske hendelser ved tumorsykdom. Hvis vitamin K-antagonist er indisert, er hyppigere overvåking av INR (internasjonal normalisert ratio) nødvendig.

Samtidig bruk som skal tas i betraktning

Immunsuppressiva: (f.eks. ciklosporin, takrolimus): Sterk immunsuppresjon med risiko for lymfoproliferasjon.

Nevromuskulære blokader: Interaksjon mellom irinotekan og nevromuskulære blokader kan ikke utelukkes. Ettersom Irenotecan Accord har antikolinesteraseaktivitet, kan legemidler med antikolinesteraseaktivitet forlenge de nevromuskulære blokkerings effektene til suksametonium, og den nevromuskulære blokaden til ikke-depolariserende legemidler kan bli antagonisert.

Andre kombinasjoner

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

Bevakizumab: Resultater fra en dedikert legemiddelinteraksjonsstudie viste ingen signifikant effekt av bevakizumab på farmakokinetikken til irinotekan og dets aktive metabolitt SN-38. Dette utelukker imidlertid ikke en økning av toksisitet grunnet deres farmakologiske egenskaper.

Cetuximab: Det finnes ingen holdepunkter for at sikkerhetsprofilen til irinotekan påvirkes av cetuximab eller omvendt.

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

Prevensjon

På grunn av potensialet for gentoksisitet skal kvinnelige pasienter med reproduksjonspotensial rådes til å bruke svært sikker prevensjon under behandling og i opptil 6 måneder etter den siste dosen av irinotekan (se pkt. 4.4).

På grunn av potensialet for gentoksisitet skal mannlige pasienter med kvinnelige partnere med reproduksjonspotensial, rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling og i opptil 3 måneder etter den siste dosen av irinotekan (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det foreligger begrensede data fra bruken av irinotekan hos gravide kvinner. Hos dyr er irinotekan dokumentert å ha en negativ effekt på avkommets fertilitet (se pkt. 5.3). Derfor, basert på resultater fra dyrestudier og virkningsmekanismen for irinotekan, skal irinotekan ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt tatt nødvendig.

Kvinner i fertil alder bør ikke starte med irinotekan før graviditet er utelukket. Graviditet bør unngås dersom den ene eller andre partneren tar irinotekan.

Amming

Tilgjengelige data er begrenset, men det anslås at irinotekan og dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av risiko for bivirkninger hos diende spedbarn bør amming derfor avsluttes mens behandling med irinotekan pågår (se pkt. 4.3 og 4.4).

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av irinotekan på fertilitet. Hos dyr er skadevirkninger av irinotekan på fertiliteten hos avkom dokumentert (se pkt. 5.3). **Før behandlingen med "Irinotecan Accord 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning" startes, bør man vurdere å gi pasienter råd om preservering av kjønnsceller.**

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Irinotecan Accord har moderat påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Pasientene må advares om mulig svimmelhet eller synsforstyrrelser som kan oppstå i løpet av de første 24 timer etter administrering av Irinotecan Accord 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 for de andre indikasjonene forventes å være lignende de ved kolorektalkreft.

De mest vanlige ($\geq 1/10$), dosebegrensende bivirkninger for irinotekan er forsinket diaré (forekommer mer enn 24 timer etter administrasjon) 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 uavhengig av bruk i monoterapi eller i 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 administrasjon 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 ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1\ 000$), og svært sjeldne ($<1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger rapportert med irinotekan i monoterapi (350 mg/m² hver 3. uke etter planen)		
Organklasser	Frekvenskategori	Term for bivirkning

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Infeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøytropeni, anemi
	Vanlige	Trombocytopeni, febril nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Kolinergt syndrom
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diare, oppkast, kvalme, magesmerter
	Vanlige	Forstoppelse
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Alopecia (håravfall) (reversibel)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Slimhinnebetennelse, feber, asteni
Undersøkelser	Vanlige	Økt blodkreatinin, økt transaminaser (ALAT og ASAT), økt bilirubin i blodet, økt alkalinfosfatase i blodet

Beskrivelse av enkelte bivirkninger (monoterapi)

Alvorlig diaré ble observert hos 20 % av pasientene som overholdt de anbefalte retningslinjer 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 har vært observert hos mindre enn 10 % av pasientene.

Nøytropeni ble observert hos 78,7 % av pasientene og var alvorlig (nøytrofiltall < 500 celler/mm³) hos 22,6 % av pasientene. 18 % av de evaluerbare syklusene var nøytrofiltallet under 1000 celler/mm³ inkludert 7,6 % med nøytrofiltall < 500 celler/mm³. Nesten alle pasientene var fullt restituert innen dag 22.

Febril nøytropeni ble rapportert hos 6,2 % av pasientene og i 1,7 % av syklusene. Infeksjoner 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/mm³) ble observert hos 7,4 % av pasientene og i 1,8 % av syklusene, hvorav 0,9 % hadde et platetall på ≤50,000 celler/mm³ 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 nøyтроpeni forekom hos 12 % av pasienter som fikk monoterapi.

Laboratorieundersøkelser

Forbigående, svak til moderat økning i serumnivåene av transaminaser, alkalinfosfatase 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 motsatt.

I kombinasjon med cetuksimab var de rapporterte ytterligere bivirkningene de som forventes med cetuksimab (som akneiform dermatitt, 88 %). Les derfor også preparatomtalen for 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 nøyтроpeni. 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*: nøyтроpeni, trombose/emboli, hypertensjon og hjerteiskemi/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 betydelig 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 eller muligens relaterte bivirkninger i blod og lymfatiske organer, gastrointestinale forstyrrelser, og hud og underhudssykdommer i hht. MedDRA organklasser.

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 kombinasjonsterapi (180 mg/m ² hver 2. uke etter planen)		
Organklasser	Frekvenskategori	Term for bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Infeksjon

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Trombocytopeni, nøytropeni, anemi
	Vanlige	Febril nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Kolinergt syndrom
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diare, oppkast, kvalme
	Vanlige	Magesmerter, forstoppelse
Undersøkelser	Svært vanlige	Økning av transaminaser (ASAT og ALAT), økt blod bilirubin, økt alkalisk fosfatase i blod
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Alopecia (håravfall) (reversible)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Slimhinnebetennelse, asteni
	Vanlige	Pyreksi

Beskrivelse av enkelte bivirkninger (kombinasjonsterapi)

Alvorlig diaré ble observert hos 13,1 % av pasientene som overholder 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 per 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. Infeksjoner 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 kombinasjonsterapi.

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

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

Laboratorieundersøkelser

I kombinasjonsterapi ble forbigående serumnivåer (grad 1 og 2) av enten SGOT, SGPT, alkalisk fosfatase eller bilirubin observert hos henholdsvis 15 %, 11 %, 11 % og 10 % av pasientene, uten nærvær av progredierende levermetastaser. 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 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 RAPPORTERT 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, bryst smerter, økt nivå av gamma-glutamyl-transferase, ekstravasasjon, tumorlysesyndrom, kardiovaskulære forstyrrelser (angina pectoris, hjertestans, myokardinfarkt, myokardiskemi, perifere vaskulære sykdommer, vaskulære sykdommer) og tromboemboliske 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 organklasser	Foretrukket terminologi
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pseudomembranøs kolitt, ett tilfelle er dokumentert bakteriologisk (<i>Clostridium difficile</i>) Sepsis Soppinfeksjoner* Virusinfeksjoner†
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni med platehemmende antistoffer
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet 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 kolnergt syndrom observert under eller kort tid etter infusjonen med irinotekan Parestesier Ufrivillige muskelsammentrekninger
Hjertesykdommer	Hypertensjon (under eller etter infusjon) Hjerte- og sirkulasjonssvikt ‡
Karsykdommer	Hypotensjon‡
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Interstiell 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 forbigående kolitt har også vært 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 underhudssykdommer	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 Hypokalemi Hyponatremi, vanligvis forbundet med diaré og oppkast Økt nivå av transaminaser (dvs. ASAT og ALAT) i fravær av progressive levermetastaser har blitt 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 Irinotecan Accord. 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: Antineoplastiske midler; topoisomerase I-hemmer.
ATC-kode: L01CE02

Virkningsmekanisme

Ekperimentelle 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 cytotoxisk 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 cytotoxiske effekten. Den cytotoxiske 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, viser cytotoxisk 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 kombinasjonsterapi for 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 administrasjonen av irinotekanhydrokloridtrihydrat 180 mg/m² som engangsdose hver 2. uke etterfulgt av folinsyreinfusjon (200 mg/m² som en 2-timers intravenøs infusjon) og 5-FU (400 mg/m² som en intravenøs bolus, etterfulgt av 600 mg/m² 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 administrasjonen av irinotekanhydrokloridtrihydrat 80 mg/m² etterfulgt av folinsyreinfusjon (500 mg/m² som en 2-timers intravenøs infusjon) og deretter av 5-FU (2300 mg/m² 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 irinotekan evaluert hos 198 behandlede pasienter:

	Kombinasjonsregimer (n=198)		Ukentlig regime (n=50)		Dosering hver 2. uke (n=148)	
	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA
Responstrate	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 respons (mnd.).	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-verdi	NS		p=0,043		NS	
Median varighet 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 behandlings-svikt (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

*: Ihht 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/mm³) 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 fordelene, 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/5FU/FA placebo	Arm 2 Irinotekan/5FU/FA bevacizumab^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		0,54
p-verdi		<0,0001
Total responsrate		
Rate (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-verdi		0,0036
Responsvarighet		
Median tid (mnd.)	7,1	10,4
25–75 percentil (mnd.)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg annenhver uke.

^bRelativt i forhold til kontrollarm.

I kombinasjon med cetuximab

EMR 62 202-013: Denne randomiserte studien på pasienter med metastatisk kolorektalkreft som ikke hadde fått tidligere behandling for metastatisk sykdom sammenlignet kombinasjonen av cetuximab 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/statistikk	Cetuximab pluss FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab 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/m² i 2 uker hver 3. uke i kombinasjon med irinotekan som førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk kolorektalkreft. 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/m² 2 ganger daglig i 14 dager), andrelinjebehandling med irinotekan (350 mg/m² på dag 1), og tredje linjebehandling; en kombinasjon av kapecitabin (1000 mg/m² 2 ganger daglig i 14 dager) med oksaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Kombinasjonsbehandlingen besto av førstelinjebehandling med kapecitabin (1000 mg/m² 2 ganger daglig i 14 dager) kombinert med irinotekan (250 mg/m² på dag 1) (XELIRI) og andrelinjebehandling med kapecitabin (1000 mg/m² 2 ganger daglig i 14 dager) pluss oksaliplatin (130 mg/m² 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/m² i 2 uker hver 3. uke i kombinasjon med irinotekan og bevacizumab som førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk kolorektalkreft. 115 pasienter ble randomisert til behandling med kapecitabin kombinert med irinotekan (XELIRI) og bevacizumab: kapecitabin (800 mg/m² 2 ganger daglig i 2 uker etterfulgt av 7 dagers pause), irinotekan (200 mg/m² 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/m² 2 ganger daglig i 2 uker etterfulgt av 7 dagers pause), oksaliplatin (130 mg/m² 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			Irinotekan versus 5FU		
	Irinotekan n=183	Understøttende behandling n=90	p-verdier	Irinotekan n=127	5FU 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: Ikke aktuelt

*: 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 administrasjon av en dose på 125 mg/m² 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/m², sammenlignet med behandlingsregime hver 3. uke. Mediantiden til begynnelse av første flytende avføring var 11 dager.

I kombinasjon med cetuximab etter at cytotoxisk behandling inkludert irinotekan har sviktet:

Effekten av kombinasjonbehandling med cetuximab og irinotekan ble undersøkt i to kliniske studier. Totalt 356 pasienter med metastatisk kolorektalkreft med EGFR, som kort tid før hadde fått sviktende cytotoxisk 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 cetuximab og irinotekan (218 pasienter) med cetuximab 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 cetuximab og irinotekan var bedre enn effekten av cetuximab 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 (risikorate 0,91, $p = 0,48$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved anbefalt dose på 350 mg/m² var gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon ved avslutning av infusjonen henholdsvis 7,7 µg/ml og 56 ng/ml, og gjennomsnittlig AUC var henholdsvis 34 µg·time/ml og 451 ng·time/ml. Generelt er det sett store interindividuelle variasjoner i farmakokinetiske parametre for SN-38.

I fase I-studien med 60 pasienter som ble behandlet med 100–750 mg/m² gitt som intravenøs infusjon over 30 minutter hver tredje uke, var distribusjonsvolumet ved steady state (V_{ss}) var 157 l/m². 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).

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

Eliminasjon

I en fase I-studie med 60 pasienter som ble behandlet med 100–750 mg/m² gitt som intravenøs infusjon over 30 minutter hver tredje uke, viste irinotekan en bifasisk eller trifasisk eliminasjonsprofil. Gjennomsnittlig plasma-clearance var 15 l/time/m². 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 øvre referanseverdi. Hos disse pasientene fører en dose på 200 mg/m² irinotekan til en plasmaeksposering som er sammenlignbar med den som observeres ved 350 mg/m² 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 trekompartimentmodell, 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 parametre er uavhengig av antall tidligere behandlingssykluser og administrasjonsregime.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Intensiteten til de viktigste toksiske bivirkninger som forekommer under Irinotecan Accord-behandling (f.eks. leukonøytpeni 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. Den best karakteriserte varianten av UGT1A1-genet er UGT1A1*28 og UGT1A1*6. Disse variantene og andre medfødte mangler på UGT1A1-ekspresjon (f.eks. Gilberts syndrom og Crigler-Najjars) er forbundet med redusert aktivitet av dette enzymet.

Pasienter som er dårlige UGT1A1-metaboliserere (f.eks. homozygote for UGT1A1*28- eller *6-variantene) har økt risiko for alvorlige bivirkninger som nøytpeni og diaré etter administrering av irinotekan, som følge av SN-38-akkumulasjon. I henhold til data fra flere metaanalyser er risikoen høyere for pasienter som får irinotekandoser >180 mg/m² (se pkt. 4.4).

UGT1A1-genotyping kan brukes for å identifisere pasienter med økt risiko for alvorlig nøytpeni og diaré. Homozygot UGT1A1*28 forekommer med en frekvens på 8–20 % i den europeiske, afrikanske, midtøstlige og latinske populasjonen. *6-varianten er nesten fraværende i disse populasjonene. I den østasiatiske populasjonen er frekvensen av *28/*28 omtrent 1–4 %, 3–8 % for *6/*28 og 2–6 % for *6/*6. I den sentral- og sørasiatiske populasjonen er frekvensen av *28/*28 omtrent 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 mutagene effekter i Ames test.

Hos rotter behandlet én gang per uke i 13 uker med opptil 150 mg/m² (som er mindre enn halvparten av anbefalt human dose), ble det ikke rapportert behandlingsutløste tumorer innenfor en periode på 91 uker etter avsluttet behandling.

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

Alvorlighetsgraden av disse effektene var doserelaterte og reversible.

Reproduksjon

Irinotekan var teratogent hos rotter og kaniner 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 gravide rotter ble det observert redusert placentavekt, samt redusert føtal overlevelse og økning av adferdsmessige abnormaliteter hos avkom.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sorbitol (E420)
Melkesyre (E270)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6 (se også pkt. 4.2).

6.3 Holdbarhet

Holdbarheten for uåpnede hetteglass er 3 år.

Irinotekan-løsning er fysisk og kjemisk stabil med infusjonsoppløsninger (0,9 % (w/v) (9 mg/ml) natriumklorid og 5 % (w/v) (50 mg/ml) glukoseoppløsning) i opp til 28 dager ved oppbevaring i LDPE eller PVC-beholdere ved 5 °C eller ved 25 °C og beskyttet mot lys. Når de utsettes for lys, har fysisk-kjemiske stabilitet blitt påvist i opptil tre dager. Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet anvendes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden 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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

For opplysninger om oppbevaring av fortynnet legemiddel, se pkt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

For 2 ml,

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er påfylt 5 ml Type - I ravgult hetteglass lukket med grå klorbutyl gummipropp og flip-off oransje aluminiumforsegling.

For 5 ml,

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er påfylt 5 ml Type - I ravgult hetteglass lukket med grå klorbutyl gummipropp og flip-off rød aluminiumforsegling.

For 15 ml,

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er påfylt 20 ml Type - I ravgult hetteglass lukket med grå klorbutyl gummipropp og flip-off oransje aluminiumforsegling.

For 25 ml,

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er påfylt 30 ml Type - I ravgult hetteglass lukket med grå klorbutyl gummipropp og flip-off oransje aluminiumforsegling.

For 50 ml,

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er påfylt 50 ml USP - Type - I ravgult hetteglass lukket med grå westar gummipropp silikon 1 og flip-off oransje aluminiumforsegling.

Pakningsstørrelser:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Som for alle antineoplastiske midler må irinotekan til injeksjon tilberedes og håndteres med forsiktighet. Beskyttelseskammer bør brukes og vernehansker samt beskyttende bekledning skal brukes. Hvis det ikke finnes noe beskyttende kammer, skal beskyttelsesmaske og -briller brukes.

Hvis Irinotecan Accord infusjonsvæske eller løsning kommer i kontakt med hud, skal det umiddelbart skylles med store mengder rennende vann og deretter vaskes med såpe og vann.

Hvis Irinotecan Accord infusjonsvæske eller løsning kommer i kontakt med slimhinner, skal det vaskes grundig med vann.

Tilberedning for administrasjon av intravenøs infusjon:

Som med alle andre injiserbare stoffer, må irinotekan-oppløsningen tilberedes aseptisk (se pkt. 6.3).

Hvis det observeres utfellinger i hetteglasset eller etter rekonstituering, skal produktet kastes i henhold til gjeldende prosedyrer for destruksjon av cytostatika.

Under aseptiske forhold trekkes nødvendig mengde Irinotecan Accord konsentrat til infusjonsvæske opp fra hetteglasset med en kalibrert sprøyte og injiseres i en 250 ml infusjonspose eller flaske som inneholder enten 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid- eller 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning. Infusjonen skal blandes grundig ved hjelp av manuell rotasjon.

Kassering:

Kun til engangsbruk.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MT nr: 15-10666

9. DATO FOR FØSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. august 2016
Dato for siste fornyelse: 17. mai 2021

10. OPPDATERINGSDATO

31.10.2023