

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het concentraat bevat 20 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat per ml (overeenkomend met 17,33 mg irinotecan per ml).

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 40 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat.

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 100 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat.

Elke injectieflacon van 15 ml bevat 300 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat.

Elke injectieflacon van 25 ml bevat 500 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke milliliter oplossing bevat 45 mg sorbitol (E420).

Elke milliliter oplossing bevat 0,138 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma is een heldere oplossing.

pH: 3,0 – 4,0

Osmolaliteit: 265-320 mosmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd colorectaal carcinoom:

- in combinatie met 5-fluorouracil en folinezuur bij patiënten zonder voorafgaande chemotherapie voor de ziekte in dit gevorderde stadium;
- als monotherapie bij patiënten bij wie een gangbaar behandelingsschema waarin 5-fluorouracil was opgenomen, faalde.

Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma in combinatie met cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met RAS-wild-type-, gemetastaseerd, colorectaal carcinoom met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie, waarbij de patiënten geen voorafgaande behandeling voor gemetastaseerde ziekte hebben gekregen of waarbij irinotecan-bevattende therapie faalde (zie rubriek 5.1).

De combinatie van irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma met 5-fluorouracil, folinezuur en bevacizumab is geïndiceerd voor de eerstelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom.

Irinotecan in combinatie met capecitabine met of zonder bevacizumab is geïndiceerd voor eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alleen voor volwassenen. Dit geneesmiddel dient na verdunning in een perifere of centrale ader te worden geïnfundeed.

Dosering

Aanbevolen dosering:

Bij monotherapie (bij eerder behandelde patiënten):

De aanbevolen dosering van Irinotecanhydrochloridetrihydraat is 350 mg/m² als intraveneuze infusie toegediend in 30 tot 90 minuten, iedere drie weken (zie rubriek 4.4 en 6.6).

Bij combinatietherapie (bij nog niet eerder behandelde patiënten):

De veiligheid en werkzaamheid van irinotecan in combinatie met 5-fluorouracil (5-FU) en folinezuur (FA) is vastgesteld volgens het volgende schema (zie rubriek 5.1):

- Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma plus 5-FU/FA in een tweewekelijks schema

De aanbevolen dosering van Irinotecanhydrochloridetrihydraat is 180 mg/m² eenmaal per 2 weken als intraveneuze infusie toegediend in 30 tot 90 minuten, gevolgd door een infusie met folinezuur en 5-fluorouracil.

Zie de productinformatie van cetuximab voor de gelijktijdige dosering en wijze van toediening van dit geneesmiddel.

Normaal wordt dezelfde irinotecandosis toegediend als in de laatste cycli van het voorgaande irinotecanbevattende regime. Irinotecan dient niet eerder dan 1 uur na het beëindigen van het cetuximabinfuus te worden toegediend.

Zie de samenvatting van de productkenmerken van bevacizumab voor de dosering en wijze van toediening van bevacizumab.

Voor de dosering en wijze van toediening van de combinatie met capecitabine, verwijzen wij u naar rubriek 5.1 en naar de desbetreffende rubrieke in de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine.

Aanpassing van de dosering:

Irinotecan mag worden toegediend na voldoende herstel van alle bijwerkingen tot graad 0 of 1 volgens de NCI-CTC indeling (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) en nadat aan de behandeling gerelateerde diarree volledig over is.

Bij de start van een volgende infuusbehandeling dient de dosering van Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma en indien nodig van 5-FU te worden verminderd in overeenstemming met de ernstigste graad van bijwerkingen die werden waargenomen tijdens het voorgaande infuus. De behandeling dient met 1 tot 2 weken te worden uitgesteld om herstel van aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen te laten plaatsvinden.

Bij de volgende bijwerkingen dient een dosisreductie van 15 tot 20 % te worden toegepast voor irinotecanhydrochloridetrihydraat en/of 5-FU indien van toepassing:

- hematologische toxiciteit (neutropenie graad 4, neutropenie met koorts (neutropenie graad 3-4 en koorts graad 2-4), trombocytopenie en leukopenie (graad 4));
- niet-hematologische toxiciteit (graad 3-4).

Aanbevelingen voor het aanpassen van de dosering van cetuximab, indien toegediend in combinatie met irinotecan, dienen overeenkomstig de productinformatie van dit geneesmiddel te worden opgevolgd.

In combinatie met capecitabine bij patiënten van 65 jaar of ouder wordt een reductie van de startdosering van capecitabine tot 800 mg/m² tweemaal daags aanbevolen overeenkomstig de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine. Zie ook de aanbevelingen voor het aanpassen van de dosering in een combinatieschema zoals vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine.

Duur van de behandeling:

De behandeling met Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma dient te worden voortgezet, totdat er een objectieve progressie van de aandoening of een onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Speciale patiëntengroepen:

Patiënten met een verminderde leverfunctie:

Bij monotherapie: Bilirubinespiegels (tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)) bij patiënten met performance status ≤ 2 dienen de startdosering van Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma te bepalen. Bij deze patiënten met hyperbilirubinemie en een protrombinetijd groter dan 50% neemt de klaring van irinotecan af (zie rubriek 5.2) en derhalve is de kans op hematotoxiciteit verhoogd. Daarom moet het bloedbeeld van deze patiënten wekelijks gecontroleerd worden.

- Bij patiënten met een bilirubinegehalte tot 1,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) is de aanbevolen dosering van Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma 350 mg/m²,
- Bij patiënten met een bilirubinegehalte van 1,5 tot 3 maal de ULN is de aanbevolen dosering van Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma 200 mg/m²,
- Patiënten met een bilirubinegehalte van meer dan 3 maal de ULN dienen niet met Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma behandeld te worden (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met verminderde leverfunctie die behandeld zijn met Irinotecan als combinatietherapie.

Patiënten met een verminderde nierfunctie:

Het gebruik van Irinotecanhydrochloridetrihydraat wordt niet aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, aangezien bij deze populatie geen onderzoek is uitgevoerd. (Zie rubriek 4.4 en 5.2).

Ouderen:

Bij ouderen is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd. Voor deze patiënten dient echter de dosering zorgvuldig te worden gekozen, omdat zij frequenter verminderde biologische functies hebben. Deze patiënten dienen intensiever te worden bewaakt (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Irinotecanhydrochloridetrihydraat bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Chronische darmontsteking en/of darmobstructie (zie rubriek 4.4).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6 en 4.4).
- Bilirubinegehalte > 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde (zie rubriek 4.4).
- Ernstige vermindering van de functie van het beenmerg.
- WHO performance status > 2.
- Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid (zie rubriek 4.5).
- Levende, verzwakte vaccins (zie rubriek 4.5).

Zie de productinformatie van cetuximab, bevacizumab of capecitabine voor additionele contra-indicaties van deze geneesmiddelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma dient beperkt te worden tot afdelingen die gespecialiseerd zijn in de toediening van cytotoxische chemotherapie, en toediening dient alleen plaats te vinden onder toezicht van een arts die bevoegd is voor het gebruik van chemotherapie bij de behandeling van kanker.

Gezien de aard en frequentie van ongewenste effecten moet Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma in de volgende gevallen alleen worden voorgeschreven na afweging van de te verwachten voordelen ten opzichte van de aanwezige risico's:

- patiënten die een risicofactor vertonen, met name indien de WHO performance status = 2.
- in de zeldzame gevallen waarin het niet aannemelijk is dat de patiënten de richtlijnen voor het omgaan met bijwerkingen in acht zullen nemen (noodzaak van onmiddellijke en langdurige behandeling van diarree, in combinatie met een overvloedige inname van vocht bij het begin van late diarree). Strikt toezicht in het ziekenhuis wordt voor deze patiënten aanbevolen.

Indien Irinotecanhydrochloridetrihydraat wordt gebruikt als monotherapie, wordt het gewoonlijk voorgeschreven volgens het driewekelijkse doseringsschema. Een wekelijks doseringsschema (zie rubriek 5) kan echter worden overwogen voor patiënten bij wie een intensievere begeleiding nodig is of die een verhoogde kans op ernstige neutropenie hebben.

Late diarree:

Patiënten moeten erop worden gewezen dat er een kans is dat meer dan 24 uur na de toediening van Irinotecan en op elk willekeurig tijdstip voor de volgende cyclus late diarree optreedt. Tijdens monotherapie was de vijfde dag de mediaan van het tijdstip waarop na de infusie van Irinotecan de eerste vloeibare ontlasting optrad. Als dit gebeurt, dienen de patiënten hun arts snel op de hoogte te stellen en onmiddellijk met de gepaste therapie te beginnen.

Patiënten met een verhoogde kans op diarree zijn zij die in het verleden radiotherapie van buik of bekken hebben gehad, patiënten die al voor aanvang van de therapie een hyperleukocytose hadden, patiënten met een WHO performance ≥ 2 en vrouwen. Als diarree niet op de juiste wijze wordt behandeld, kan deze levensbedreigend zijn, vooral als de patiënt tevens neutropenie heeft.

Direct nadat de eerste dunne ontlasting optreedt, dient de patiënt te beginnen met het drinken van grote hoeveelheden elektrolythoudende dranken en moet onmiddellijk met een geschikt geneesmiddel tegen diarree worden gestart. Dit geneesmiddel tegen diarree wordt voorgeschreven door de afdeling waar

Irinotecanhydrochloridetrihydraat werd toegediend. Na ontslag uit het ziekenhuis dienen de patiënten de voorgeschreven geneesmiddelen in bezit te krijgen, zodat zij de diarree kunnen behandelen zodra deze optreedt. Bovendien moeten zij hun arts of de afdeling die Irinotecanhydrochloridetrihydraat toedient, op de hoogte stellen wanneer diarree optreedt.

Het geneesmiddel voor de behandeling van diarree dat momenteel wordt aanbevolen, bestaat uit hoge doses loperamide (4 mg als startdosis en daarna 2 mg elke 2 uur). Deze therapie dient voortgezet te worden gedurende 12 uur na de laatste vloeibare ontlasting en mag niet gewijzigd worden. Loperamide mag nooit langer dan 48 uur achtereen in deze dosering worden toegediend vanwege de kans op paralytische ileus, of korter dan 12 uur.

Een profylactische therapie met een breedspectrumantibioticum dient toegevoegd te worden aan de behandeling van de diarree, als de diarree gepaard gaat met ernstige neutropenie (neutrofielen $< 500/\text{mm}^3$).

Naast de behandeling met antibiotica wordt opname in het ziekenhuis voor behandeling van diarree aanbevolen in de volgende gevallen:

- als diarree gepaard gaat met koorts;
- als de diarree ernstig is (als intraveneuze hydratatie nodig is);
- als de diarree langer dan 48 uur aanhoudt na het starten van de behandeling met hoge doses loperamide.

Loperamide dient niet als preventieve behandeling te worden gegeven, zelfs niet aan patiënten bij wie tijdens eerdere cycli late diarree optrad.

Bij patiënten die ernstige diarree hadden, wordt een lagere dosis tijdens de volgende cycli aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Hematologie:

In klinische studies was de frequentie van NCI CTC graad 3 en 4 neutropenie significant hoger bij patiënten die eerder bestraling van het bekken/abdomen hadden gehad dan bij patiënten die dergelijke bestraling niet hadden gehad. Patiënten met totale serumbilirubineconcentraties van 1,0 mg/dl of hoger bij aanvang van de studie hadden ook een grotere kans op het optreden van graad 3 of 4 neutropenie in de eerste cyclus dan patiënten met bilirubinespiegels lager dan 1,0 mg/dl.

Het is raadzaam tijdens de behandeling met Irinotecan het bloedbeeld wekelijks te controleren. Patiënten dienen zich bewust te zijn van de kans op neutropenie en de betekenis van koorts. Met koorts gepaard gaande neutropenie (temperatuur $> 38^\circ\text{C}$ en neutrofielen $\leq 1.000/\text{mm}^3$) dient met spoed in het ziekenhuis behandeld te worden met intraveneuze breedspectrumantibiotica.

Bij patiënten die ernstige hematologische bijwerkingen vertoonden, wordt een dosisreductie aanbevolen voor de volgende toediening (zie rubriek 4.2).

Er bestaat een verhoogde kans op infecties en hematologische toxiciteit bij patiënten met ernstige diarree. Bij patiënten met ernstige diarree dient een volledige controle van het bloedbeeld te worden uitgevoerd.

Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit

Patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn, zoals patiënten met het syndroom van Gilbert (bijv. homozygoot voor de UGT1A1*28 of *6 varianten) hebben een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree na een behandeling met irinotecan. Dit risico verhoogt met het irinotecan-dosisniveau.

Hoewel er geen exacte dosisvermindering in de startdosis werd vastgelegd, moet een verminderde irinotecan-startdosis worden overwogen voor patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn, in het bijzonder patiënten aan wie dosissen van $>180 \text{ mg/m}^2$ worden toegediend of verzwakte patiënten. Er zouden geschikte klinische richtlijnen moeten worden overwogen voor dosisaanbevelingen bij deze

patiëntenpopulatie. De volgende dosissen kunnen worden verhoogd op basis van de individuele patiënttolerantie voor de behandeling.

UGT1A1-genotypering kan worden gebruikt om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, doch het klinische nut van de genotypering vóór de behandeling is onzeker, daar UGT1A1-polymorfisme niet verantwoordelijk is voor alle toxiciteit bij irinotecan-behandelingen (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Leverfunctietests dienen te worden uitgevoerd bij aanvang van de therapie en vóór elke cyclus. Wekelijkse controle van het bloedbeeld dient te worden uitgevoerd bij patiënten met bilirubinespiegels tussen 1,5 en 3 maal de ULN, vanwege de verminderde klaring van irinotecan (zie rubriek 5.2) en daarmee het verhoogde risico op hematotoxiciteit in deze patiëntengroep. Voor patiënten met een bilirubine > 3 maal de ULN (zie rubriek 4.3).

Misselijkheid en braken

Een preventieve behandeling met een anti-emeticum wordt aanbevolen voorafgaande aan elke behandeling met irinotecanhydrochloridetrihydraat. Misselijkheid en braken zijn vaak gemeld. Patiënte die braken tijdens uitgestelde diarree, dienen zo snel mogelijk voor behandeling in een ziekenhuis te worden opgenomen.

Acuut cholinergisch syndroom

Als zich een acuut cholinergisch syndroom voordoet (gedefinieerd als vroegtijdige diarree en een reeks tekenen en symptomen zoals zweten, buikkrimp, myosis en speekselvloed), dient atropinesulfaat (0,25 mg subcutaan) toegediend te worden, tenzij daar een klinische contra-indicatie voor bestaat (zie rubriek 4.8).

Deze symptomen kunnen tijdens of vlak na de infusie van irinotecan worden waargenomen; ze zijn vermoedelijk een gevolg van de anticholinesterase-activiteit van de moederverbinding van irinotecan en treden naar verwachting vaker op met hogere doses irinotecan.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met astma. Bij patiënten bij wie zich een acuut en ernstig cholinergisch syndroom voordeed, wordt het preventieve gebruik van atropinesulfaat aanbevolen bij de volgende toedieningen van irinotecanhydrochloridetrihydraat.

Ademhalingsstelselaandoeningen

Interstitiële longaandoeningen zich uitend als longinfiltraties komen soms voor tijdens behandeling met irinotecan. Interstitiële longaandoeningen kunnen dodelijk zijn. Risicofactoren mogelijk geassocieerd met de ontwikkeling van interstitiële longaandoeningen zijn onder andere pneumotoxische geneesmiddelen, radiotherapie en koloniestimulerende factoren. Patiënten met risicofactoren dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op respiratoire symptomen voor en tijdens de behandeling met irinotecan.

Extravasatie

Hoewel van irinotecan niet bekend is dat het een blaartrekkend middel is, moet er uiterst voorzichtig worden omgegaan om extravasatie te vermijden en moet de infusieplaats worden gecontroleerd op tekenen van een ontsteking. Mocht er extravasatie optreden, dan wordt aangeraden om de plaats te spoelen en er ijs op te leggen.

Ouderen

Omdat bij ouderen vaker sprake is van verminderde biologische functies, met name van de lever, dient de dosis van irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma bij deze groep extra voorzichtig te worden vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Chronische darmontsteking en/of darmobstructie

Deze patiënten mogen niet met irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma behandeld worden, totdat de darmobstructie weer is opgeheven (zie rubriek 4.3).

Nierfunctie

Er zijn stijgingen van het serumcreatinine of van 'bloed-ureum-stikstof' waargenomen. Er zijn gevallen geweest van acuut nierfalen.

Deze voorvallen werden over het algemeen toegeschreven aan complicaties door infectie of aan dehydratatie ten gevolge van misselijkheid, braken of diarree. Er zijn ook zeldzame gevallen van nierinsufficiëntie door tumorlyssyndroom gemeld.

Bestralingstherapie

Patiënten die eerder bestraling van het bekken/abdomen hebben gehad, lopen een groter risico op myelosuppressie na de toediening van irinotecan. Artsen moeten voorzichtig zijn wanneer ze patiënten behandelen die eerder extensief bestraald zijn (bv. > 25% van het beenmerg bestraald en binnen 6 weken voor de start van de behandeling met irinotecan). Mogelijk moet bij deze populatie de dosis worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Hartaandoeningen

Voorvallen van myocardiëmie werden na een behandeling met irinotecan hoofdzakelijk waargenomen bij patiënten met een onderliggende hartziekte, andere bekende risicofactoren voor hartaandoeningen of een eerdere chemotherapie met cytotoxica (zie rubriek 4.8).

Bijgevolg moeten patiënten met bekende risicofactoren van dichtbij worden opgevolgd en moet alles in het werk worden gesteld om alle veranderbare risicofactoren (zoals roken, hypertensie en hyperlipidemie) tot een minimum te proberen beperken.

Bloedvataandoeningen

Irinotecan is in zeldzame gevallen in verband gebracht met trombo-embolische voorvallen (longembolie, veneuze trombose en arteriële trombo-embolie) bij patiënten die naast het onderliggende neoplasma meerdere risicofactoren vertoonden.

Overige

Gelijktijdig gebruik van irinotecan met sterke remmers (bijv. ketoconazol) of induceerders (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, apalutamide) van CYP3A4 kan het metabolisme van irinotecan beïnvloeden en dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5).

Zeldzame gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie en circulatoir falen zijn waargenomen bij patiënten met periodes van dehydratie als gevolg van diarree en/of braken, of sepsis.

Anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden/mannen:

Vanwege de mogelijkheid van genotoxiciteit dienen vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden het advies te krijgen om uiterst effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis irinotecan.

Vanwege de mogelijkheid van genotoxiciteit dienen mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden het advies te krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis irinotecan (zie rubriek 4.6).

Borstvoeding

Vanwege de mogelijkheid dat bij zuigelingen die borstvoeding krijgen bijwerkingen optreden, dient het geven van borstvoeding gestaakt te worden zolang de behandeling met irinotecan duurt (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Dit middel bevat sorbitol (zie rubriek 2). Sorbitol is een bron van fructose. Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk.

Bij zuigelingen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) kan erfelijke fructose-intolerantie nog niet zijn gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen (die fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn voor personen met erfelijke fructose-intolerantie en zijn bij deze patiëntengroep

gecontra-indiceerd, tenzij er sprake is van een dwingende klinische noodzaak en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructose-intolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

Dit geneesmiddel bevat 45 mg sorbitol per milliliter oplossing wat overeenkomt met 90 mg/2 ml, 225 mg/5 ml, 675 mg/15 ml en 1125 mg/25 ml.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml oplossing, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Sint-janskruid: verlaging van de plasmaspiegels van de actieve metaboliet van irinotecan, SN-38. In een kleinschalige farmacokinetische studie (n=5), waarin irinotecan 350 mg/m² gelijktijdig toegediend werd met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) 900 mg, werd een daling met 42% van de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van irinotecan (SN-38), waargenomen. Dientengevolge mag sint-janskruid niet samen met irinotecan toegediend worden.

Levende, verzwakte vaccins (bijv. gelekoortsvaccin): risico van systemische, mogelijk fatale reactie op vaccins. Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met irinotecan en gedurende 6 maanden na stopzetting van chemotherapie. Dode of geïnactiveerde vaccins kunnen worden toegediend; de reactie op dergelijke vaccins kan echter minder zijn.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

Gelijktijdige toediening van irinotecan met sterke remmers of inductoren van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) kan het metabolisme van irinotecan beïnvloeden en dient vermeden te worden (zie rubriek 4.4):

Sterke CYP3A4- en/of UGT1A1-inducerende geneesmiddelen: (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne of apalutamide):

Risico van verlaagde blootstelling aan irinotecan, SN-38 en SN-38 glucuronide en verminderde farmacodynamische effecten. Meerdere studies hebben aangetoond dat gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inducerende anticonvulsiva leidt tot een verlaagde blootstelling aan irinotecan, SN-38 en SN-38 glucuronide en verminderde farmacodynamische effecten. De effecten van dergelijke anticonvulsiva werden weerspiegeld in een afname van de AUC van SN-38 en SN-38G met 50% of meer. Naast de inductie van CYP3A4-enzymen kan een toegenomen glucuronidering en een toegenomen biliaire uitscheiding een rol spelen bij een verminderde blootstelling aan irinotecan en zijn metabolieten. Gelijktijdig gebruik met fenytoïne: risico op verergering van epileptische aanvallen als gevolg van de geringere absorptie van fenytoïne in het spijsverteringsstelsel door het cytotoxische geneesmiddelen.

Sterke CYP3A4-remmers: (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, proteaseremmers, claritromycine, erytromycine, telitromycine):

Een studie heeft aangetoond dat gelijktijdig gebruik van ketoconazol resulteerde in een afname van de AUC van APC met 87% en in een toename van de AUC van SN-38 met 109% in vergelijking met irinotecan alleen.

UGT1A1-remmers: (bijv. atazanavir, ketoconazol, regorafenib)

Risico op verhoging van de systemische blootstelling aan SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan. Artsen dienen hiermee rekening te houden indien de combinatie niet te vermijden is.

Overige CYP3A4-remmers: (bijv. crizotinib, idelalisib)

Risico op toename van de toxiciteit van irinotecan, vanwege een vermindering van het metabolisme van irinotecan door crizotinib of idelalisib.

Voorzichtig gebruik

Vitamine K-antagonisten: verhoogd risico op hemorragieën en trombotische voorvallen bij tumorziekten. Indien vitamine K-antagonisten aangewezen zijn, is een frequentere controle van de INR (International Normalised Ratio) noodzakelijk.

Gelijktijdig gebruik in overweging te nemen

Immunodepressiva: (ciclosporine, tacrolimus): overmatige immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.

Neuromusculair werkende spierrelaxantia: interactie tussen irinotecan en neuromusculair werkende spierrelaxantia kan niet worden uitgesloten. Omdat irinotecan anticholinesterase-activiteit bezit, kunnen geneesmiddelen met anticholinesterase-activiteit de neuromusculaire blokkade door suxamethonium verlengen en de neuromusculaire blokkade van niet-depolariserende relaxantia antagoneren.

Overige combinaties

5-fluorouracil/folinezuur: gelijktijdige toediening van 5-fluorouracil/folinezuur in het combinatieschema brengt geen veranderingen teweeg in de farmacokinetiek van irinotecan.

Bevacizumab: resultaten van een specifieke geneesmiddel-interactiestudie toonden aan dat er geen significant effect was van bevacizumab op de farmacokinetiek van irinotecan en de actieve metabooliet SN-38 daarvan. Dit sluit echter de toename van toxiciteit, als gevolg van hun farmacologische eigenschappen, niet uit.

Cetuximab: Het is niet bewezen dat het veiligheidsprofiel van irinotecan door cetuximab wordt beïnvloed of *vice versa*.

Antineoplastische middelen (waaronder flucytosine als een prodrug van 5-fluorouracil): Bijwerkingen van irinotecan, zoals myelosuppressie, kunnen verergeren door andere antineoplastische middelen met een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie

Vanwege de mogelijkheid van genotoxiciteit dienen vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden het advies te krijgen om uiterst effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis irinotecan (zie rubriek 4.4).

Vanwege de mogelijkheid van genotoxiciteit dienen mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden het advies te krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis irinotecan (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap:

Er zijn geen gegevens over het gebruik van irinotecan bij zwangere vrouwen. Er is aangetoond dat irinotecan bij dieren embryotoxisch en teratogeen is (zie rubriek 5.3). Daarom dient irinotecan, op basis van de resultaten van onderzoek bij dieren en het werkingsmechanisme van irinotecan, niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen niet te starten met irinotecan totdat een zwangerschap is uitgesloten. Een zwangerschap dient te worden vermeden als een van beide partners irinotecan krijgt.

Borstvoeding

De beschikbare gegevens zijn beperkt, maar suggereerden dat irinotecan en de metabooliet ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege de mogelijkheid dat bij zuigelingen ongewenste reacties optreden, dient het geven van borstvoeding te worden gestaakt zolang de behandeling met Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma duurt (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar over het effect van irinotecan op de vruchtbaarheid. Bij dieren werden er nadelige gevolgen van irinotecan op de vruchtbaarheid van de nakomelingen gedocumenteerd (zie rubriek 5.3). Voordat er met irinotecan wordt gestart, overweeg patiënten te adviseren over de bewaring van gameten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De patiënten moeten gewaarschuwd worden voor mogelijke duizeligheid of stoornissen van het gezichtsvermogen die binnen 24 uur na de toediening van irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma kunnen optreden; hen dient te worden afgeraden een voertuig te besturen of machines te bedienen, als deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

KLINISCHE STUDIES

In studies naar metastatische colorectale kanker is er een uitgebreide gegevensverzameling geweest van bijwerkingen; de frequenties zijn hieronder weergegeven. De bijwerkingen voor andere indicaties zullen naar verwachting vergelijkbaar zijn met die voor colorectale kanker.

De vaakst voorkomende ($\geq 1/10$) dosislimiterende bijwerkingen van irinotecan zijn laat optredende diarree (die meer dan 24 uur na toediening optreedt) en bloedaandoeningen waaronder neutropenie, anemie en trombocytopenie).

Neutropenie is een dosislimiterende toxiciteit. Neutropenie was reversibel en niet cumulatief; de mediane duur tot de nadir was 8 dagen, zowel tijdens monotherapie als tijdens combinatietherapie.

Zeer vaak werd ernstig voorbijgaand acuut cholinergisch syndroom waargenomen.

De belangrijkste symptomen werden gedefinieerd als vroeg optredende diarree en verschillende andere symptomen zoals buikpijn, zweten, myosis en toegenomen speekselproductie tijdens of binnen de eerste 24 uur na de infusie met irinotecan. Deze symptomen verdwijnen na toediening van atropine (zie rubriek 4.4).

MONOTHERAPIE

De volgende bijwerkingen worden beschouwd als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan de toediening van irinotecan en werden gemeld bij een groep van 765 patiënten behandeld met de aanbevolen dosering van 350 mg/m^2 tijdens monotherapie. Binnen elke frequentie-groep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van ernst. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Bijwerkingen gemeld met irinotecan tijdens monotherapie (350 mg/m^2 volgens schema elke 3 weken)		
Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentiecategorie	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie
	Zeer vaak	Anemie
	Vaak	Trombocytopenie
	Vaak	Febriële neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinergisch syndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree

	Zeer vaak	Braken
	Zeer vaak	Misselijkheid
	Zeer vaak	Buikpijn
	Vaak	Verstopping
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia (omkeerbaar)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Ontsteking van de slijmvliezen (mucositis)
	Zeer vaak	Pyrexie (koorts)
	Zeer vaak	Asthenie
Onderzoeken	Vaak	Verhoogd creatinine in bloed
	Vaak	Verhoogde transaminasen (SGPT en SGOT)
	Vaak	Verhoogd bilirubine
	Vaak	Verhoogd alkalische fosfatase in bloed

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (monotherapie)

Ernstige diarree komt voor bij 20% van de patiënten die de aanbevelingen voor de behandeling van diarree volgen. Bij 14% van de evalueerbare cycli wordt ernstige diarree gezien. De mediane tijd van aanvang van de eerste vloeibare ontlasting, was de vijfde dag na de infusie met irinotecan.

Misselijkheid en braken waren ernstig bij ongeveer 10% van de patiënten die met anti-emetica werden behandeld.

Verstopping werd bij minder dan 10% van de patiënten waargenomen.

Neutropenie kwam voor bij 78,7% van de patiënten en was ernstig (neutrofielenaantal < 500 cellen/mm³) bij 22,6%. Van de cycli die beoordeeld kunnen worden, kwam bij 18% een aantal neutrofielen voor dat lager lag dan 1.000 cellen/mm³, waarvan 7,6% met een aantal lager dan < 500 cellen/mm³. Totaal herstel werd gewoonlijk op dag 22 bereikt.

Neutropenie met koorts werd gemeld bij 6,2% van de patiënten en bij 1,7% van de cycli.

Infecties traden op bij ongeveer 10,3% van de patiënten (2,5% van de cycli) en gingen gepaard met ernstige neutropenie bij ongeveer 5,3% van de patiënten (1,1% van de cycli); in 2 gevallen leidde dit tot overlijden.

Anemie werd gemeld bij ongeveer 58,7% van de patiënten (8% met een hemoglobinegehalte <8 g/dl en 0,9% met een hemoglobinegehalte <6,5 g/dl).

Trombocytopenie (<100.000 cellen/mm³) kwam voor bij 7,4% van de patiënten en 1,8% van de cycli met 0,9% met een aantal bloedplaatjes ≤50.000 cellen/mm³ bij 0,2% van de cycli. Bijna alle patiënten lieten herstel zien rond de 22^e dag.

Acuut cholinergisch syndroom

Ernstig voorbijgaand acuut cholinergisch syndroom werd waargenomen bij 9% van de patiënten die met monotherapie werden behandeld.

Asthenie was ernstig bij minder dan 10% van de patiënten die met monotherapie werden behandeld. Het causale verband met irinotecan is niet duidelijk vastgesteld.

Koorts zonder infectie en zonder gelijktijdige ernstige neutropenie kwam voor bij 12% van de patiënten die met een monotherapie werden behandeld.

Laboratoriumonderzoeken

Tijdens monotherapie werd voorbijgaande lichte tot matige toename waargenomen van de serumspiegels van transaminasen, alkalische fosfatase of bilirubine, bij respectievelijk 9,2%, 8,1% en 1,8% van de patiënten, bij afwezigheid van progressieve levermetastasen.

Voorbijgaande lichte tot matige toename van creatinineserumspiegels werd waargenomen bij 7,3% van de patiënten.

COMBINATIETHERAPIE

De in deze rubriek beschreven bijwerkingen hebben betrekking op irinotecan.

Het is niet bewezen dat het veiligheidsprofiel van irinotecan door cetuximab wordt beïnvloed of *vice versa*. De van de combinatie met cetuximab gemelde additionele bijwerkingen waren zoals verwacht dezelfde als die van cetuximab (zoals op acneachtige huiduitslag, 88%). Zie de respectieve samenvatting van de productkenmerken voor informatie over bijwerkingen met irinotecan in combinatie met cetuximab.

Bijwerkingen gemeld bij patiënten die werden behandeld met capecitabine in combinatie met irinotecan naast de bijwerkingen die werden waargenomen met een monotherapie met capecitabine of met een hogere frequentie in vergelijking met een monotherapie met capecitabine zijn onder andere: *Zeer vaak, bijwerkingen van elke graad*: trombose/embolie; *Vaak, bijwerkingen van elke graad*: overgevoeligheid, cardiale ischemie/myocardinfarct; *Vaak, bijwerkingen van graad 3 en 4*: febrile neutropenie. Zie de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine voor volledige informatie over de bijwerkingen van capecitabine.

Bijwerkingen van graad 3 en 4 gemeld bij patiënten die werden behandeld met capecitabine in combinatie met irinotecan en bevacizumab naast de bijwerkingen die werden waargenomen met een monotherapie met capecitabine of met een hogere frequentie in vergelijking met een monotherapie met capecitabine zijn onder andere: *Vaak, bijwerkingen van graad 3 en 4*: neutropenie, trombose/embolie, hypertensie en cardiale ischemie/myocardinfarct. Zie de respectieve samenvatting van de productkenmerken van capecitabine en bevacizumab voor informatie over de bijwerkingen van capecitabine en bevacizumab.

Graad 3 hypertensie was het voornaamste significante risico bij de toevoeging van bevacizumab aan bolus-irinotecan/5-FU/FA. Daarnaast was er een kleine stijging van de bijwerkingen van graad 3/4 door behandeling met chemotherapie van diarree en leukopenie vergeleken met patiënten die alleen bolus-irinotecan/5-FU/FA kregen. Zie de samenvatting van de productkenmerken van bevacizumab voor meer informatie over de bijwerkingen in combinatie met bevacizumab.

Irinotecan is onderzocht in combinatie met 5-FU en FA voor gemetastaseerde colorectale kanker.

Veiligheidsgegevens van bijwerkingen uit klinische studies tonen een zeer vaak waargenomen NCI graad 3 of 4 die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan bloed- en lymfestelselaandoeningen, maagdarmselselaandoeningen en huid- en onderhuidaandoeningen volgens systeem/orgaanklassen volgens MedDRA.

De volgende bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk werden gerelateerd aan de toediening van irinotecan, zijn geconstateerd binnen een groep van 145 patiënten die werden behandeld met irinotecan in combinatietherapie met 5-FU/FA bij de aanbevolen dosering van 180 mg/m² in een tweewekelijks doseringsschema.

Bijwerkingen gemeld met irinotecan tijdens combinatietherapie (180 mg/m² volgens schema elke 2 weken)		
Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie categorie	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie

	Zeer vaak	Neutropenie
	Zeer vaak	Anemie
	Vaak	Febriele neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinergisch syndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Zeer vaak	Braken
	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Buikpijn
	Vaak	Verstopping
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia (omkeerbaar)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Ontsteking van de slijmvliezen (mucositis)
	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	Pyrexie (koorts)
Onderzoeken	Zeer Vaak	Verhoogde transaminasen (SGPT en SGOT)
	Zeer Vaak	Verhoogd bilirubine in bloed
	Zeer Vaak	Verhoogd alkalische fosfatase in bloed

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (combinatietherapie)

Ernstige diarree komt voor bij 13,1% van de patiënten die de aanbevelingen voor de behandeling van diarree volgen. Bij 3,9% van de evalueerbare cycli wordt ernstige diarree gezien.

Een lagere incidentie van ernstige **misselijkheid en braken** werd geconstateerd (respectievelijk 2,1% en 2,8% van de patiënten).

Verstopping in verband met irinotecan en/of loperamide is waargenomen bij 3,4% van de patiënten.

Neutropenie kwam voor bij 82,5% van de patiënten en was ernstig (neutrofielenaantal <500 cellen/mm³) bij 9,8%. Van de cycli die beoordeeld kunnen worden, kwam bij 67,3% een aantal neutrofielen voor dat lager lag dan 1.000 cellen/mm³, waarvan 2,7% met een aantal lager dan <500 cellen/mm³. Totaal herstel werd gewoonlijk binnen 7-8 dagen bereikt.

Neutropenie met koorts werd gemeld bij 3,4% van de patiënten en bij 0,9% van de cycli.

Infecties traden op bij ongeveer 2% van de patiënten (0,5% van de cycli) en deze waren geassocieerd met ernstige neutropenie bij ongeveer 2,1% van de patiënten (0,5% van de cycli); in 1 geval leidde dit tot overlijden.

Anemie werd gemeld bij 97,2% van de patiënten (2,1% met een hemoglobinegehalte <8 g/dl).

Trombocytopenie (<100.000 cellen/mm³) kwam voor bij 32,6% van de patiënten en 21,8% van de cycli. Ernstige trombocytopenie (<50.000 cellen/mm³) is niet voorgekomen.

Acuut cholinergisch syndroom

Ernstig voorbijgaand acuut cholinergisch syndroom werd waargenomen bij 1,4% van de patiënten die met combinatietherapie werden behandeld.

Asthenie was ernstig bij 6,2% van de patiënten die met combinatietherapie werden behandeld. Het causale verband met irinotecan is niet duidelijk vastgesteld.

Koorts zonder aanwezigheid van een infectie en zonder gelijktijdig aanwezige ernstige neutropenie werd gemeld bij 6,2% van de patiënten die behandeld werden met combinatietherapie.

Laboratoriumonderzoeken

Voorbijgaande serumspiegels (graad 1 en 2) werden waargenomen van SGPT, SGOT, alkalische fosfatase of bilirubine, bij respectievelijk 15%, 11%, 11% en 10% van de patiënten, bij afwezigheid van progressieve levermetastasen. Graad 3 werd tijdelijk waargenomen bij respectievelijk 0%, 0%, 0% en 1% van de patiënten. Graad 4 werd niet waargenomen.

Stijging van amylase en/of lipase werd zeer zelden gemeld.

In zeldzame gevallen werden hypokaliëmie en hyponatriëmie gemeld, meestal gerelateerd aan diarree en braken.

ANDERE BIJWERKINGEN DIE IN KLINISCHE STUDIES GEMELD WERDEN MET HET WEKELIJKSE SCHEMA MET IRINOTECAN

De volgende medicamenteuze bijwerkingen werden ook gemeld in klinische studies met irinotecan: pijn, sepsis, anorectale stoornis, GI Monilia, hypomagnesiëmie, huiduitslag, tekenen op de huid, abnormale gang, verwarring, hoofdpijn, syncope, blozen, bradycardie, urineweginfectie, borstpijn, verhoogde GGT, extravasatie en tumorlyssyndroom, cardiovasculaire stoornis (angina pectoris, hartstilstand, myocardinfarct, myocardiale ischemie, perifere vasculaire stoornis, vasculaire stoornis) en trombo-embolische voorvallen (arteriële trombose, cerebraal infarct, cerebrovasculair accident, diepe veneuze trombose, perifere embolie, embolie in de long, tromboflebitis, trombose en plotselinge dood). (Zie rubriek 4.4)

POSTMARKETINGBEWAKING

Frequenties van de postmarketingbewaking zijn niet bekend (kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomembraneuze colitis waarvan er één bacteriologisch gedocumenteerd is (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepsis • Schimmelinfecties^a • Virale infecties^b
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocytopenie met trombocytenuitlichamen
Immuunsysteemaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Overgevoeligheidsreactie • Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Dehydratatie (door diarree en braken) • Hypovolemie
Zenuwstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Spraakstoornissen van doorgaans voorbijgaande aard, in sommige gevallen werd het voorval toegeschreven aan het cholinergische syndroom dat werd waargenomen tijdens of vlak na de infusie van irinotecan • Paresthesie • Onwillekeurige spiercontracties
Hartaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertensie (tijdens of na de infusie) • Cardiocirculatoir falen*
Bloedvataandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitiële longziekte in de vorm van longinfiltraten komt soms voor tijdens behandeling met irinotecan; er werden vroege effecten zoals dyspneu gemeld (zie rubriek 4.4). • Dyspneu (zie rubriek 4.4) • Hik
Maagdarmsstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Intestinale obstructie • Ileus: er werden eveneens gevallen van ileus zonder voorafgaande colitis gemeld • Megacolon • Gastro-intestinale bloeding • Colitis; in sommige gevallen gecompliceerde colitis met ulceratie, bloeding, ileus of infectie • Tyflitis • Ischemische colitis • Ulceratieve colitis • Symptomatische of asymptomatische stijging van pancreasenzymen • Intestinale perforatie
Lever- en galaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Leversteatose • Steatohepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Huidreacties
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Krampen
Nier- en urinewegaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Nierinsufficiëntie en acuut nierfalen doorgaans bij patiënten die infecties en/of volumedepletie hebben door ernstige gastro-intestinale toxiciteiten* • Nierinsufficiëntie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Reacties op de plaats van de infusie
Onderzoeken	<ul style="list-style-type: none"> • Stijging van amylase • Stijging van lipase • Hypokaliëmie • Hyponatriëmie meestal als gevolg van diarree en braken • Stijging van transaminasen (d.w.z. ASAT en ALAT) in afwezigheid van progressieve levermetastasen werd zeer zelden gemeld

*Er zijn infrequente gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie of cardiocirculatoir falen waargenomen bij patiënten die episoden van dehydratatie vertoonden ten gevolge van diarree en/of braken, of sepsis.

^a bijv. *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie, *bronchopulmonaire aspergillose*, *systemische candida*

^b bijv. *Herpes zoster*, *griep*, *hepatitis B-reativatie*, *cytomegaloviruscolitis*

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: via www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is melding gemaakt van overdosering die fataal kan verlopen, na toediening van doses tot ongeveer tweemaal de aanbevolen therapeutische dosis. De meest significante bijwerkingen die werden gemeld, waren ernstige neutropenie en ernstige diarree.

Behandelbeleid

Er is geen tegenmiddel voor irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma bekend. Maximale ondersteunende zorg dient te worden ingesteld om dehydratie als gevolg van diarree te voorkomen en om iedere infectieuze complicatie te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cytostatische topo-isomerase-I-remmers.

ATC-code: L01CE02

Werkingsmechanisme

Experimentele gegevens:

Irinotecan is een semisyntetisch derivaat van camptothecine. Deze antineoplastische stof werkt als een specifieke remmer van DNA-topo-isomerase I. Het wordt in de meeste weefsels door carboxylesterase tot SN-38 gemetaboliseerd, dat actiever bleek dan irinotecan in zuivere topo-isomerase I en meer cytotoxisch dan irinotecan voor diverse soorten muriene en humane tumorcellijnen. De remming van DNA-topo-isomerase I door irinotecan of SN-38 veroorzaakt één-strengs DNA-laesies die de replicatievork van het DNA blokkeren en verantwoordelijk zijn voor de cytotoxiciteit. Deze cytotoxische werking bleek tijdsafhankelijk te zijn en was specifiek voor de S-fase.

In vitro bleken irinotecan en SN-38 niet significant door het P-glycoproteïne MDR herkend te worden en lieten een cytotoxisch effect zien op cellijnen die resistent zijn voor doxorubicine en vinblastine.

Bovendien heeft irinotecan een brede antitumorwerking *in vivo* in muriene tumormodellen (P03 adenocarcinoom van de ductus pancreaticus, MAI6/C adenocarcinoom van de mammae, C38 en C51 adenocarcinomen van het colon) en tegen menselijke xenotransplantaties (Co-4 adenocarcinoom van het colon, Mx-1 adenocarcinoom van de mammae, ST-15 en SC-16 adenocarcinomen van de maag). Irinotecan is ook actief tegen tumoren die P-glycoproteïne MDR tot expressie brengen (vincristine- en doxorubicineresistente P388 leukemie).

Naast de antitumorwerking van irinotecan is het meest relevante farmacologische effect van irinotecan de remming van acetylcholinesterase.

Klinische gegevens:

Bij combinatietherapie voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Bij combinatietherapie met folinezuur en 5-fluorouracil

Een fase III onderzoek werd uitgevoerd bij 385 niet vooraf behandelde patiënten met gemetastaseerd colorectal carcinoom die werden behandeld met het tweewekelijkse behandelingsschema (zie rubriek 4.2) of het wekelijkse behandelingsschema. In het tweewekelijkse schema wordt op dag 1 de toediening van 180 mg/m² irinotecan eenmaal per twee weken gevolgd door een folinezuurinfuus (200 mg/m² in een intraveneus infuus gedurende 2 uur) en 5-fluorouracil (400 mg/m² als intraveneuze bolusinjectie, gevolgd door 600 mg/m² gedurende 22 uur per intraveneus infuus). Op dag 2 worden folinezuur en 5-fluorouracil volgens dezelfde doseringsschema's toegediend.

In het wekelijkse schema wordt de toediening van 80 mg/m² Irinotecan gevolgd door een infuus van folinezuur (500 mg/m² in een intraveneus infuus gedurende 2 uur) en vervolgens door 5-fluorouracil (2300 mg/m² in een 24-uurs intraveneus infuus) gedurende 6 weken.

In het onderzoek van de combinatietherapie waarbij beide schema's zoals hierboven beschreven werden toegepast, werd de effectiviteit van Irinotecan geëvalueerd bij 198 behandelde patiënten:

	Beide doseringsschema's (n=198)		Wekelijks doseringsschema (n=50)		Tweewekelijks doseringsschema (n=148)	
	Irinotecan +5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan +5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan +5-FU/FA	5-FU/FA
Responsperscentage (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-waarde	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediane tijd tot progressie (maanden)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-waarde	p<0,001		NS		p=0,001	
Mediane duur van de respons (maanden)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-waarde	NS		p=0,043		NS	
Mediane duur van de respons en stabilisatie (maanden)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-waarde	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediane tijd tot het falen van de therapie (maanden)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-waarde	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediane overleving (maanden)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-waarde	p=0,028		NS		p=0,041	

5-FU: 5-fluorouracil

FA: folinezuur

NS: niet significant

*: als per protocol populatie-analyse

Bij het wekelijks doseringsschema was de frequentie van ernstige diarree 44,4% bij patiënten behandeld met irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma in combinatie met 5-FU/FA en 25,6% bij patiënten behandeld met alleen 5-FU/FA. De frequentie van ernstige neutropenie (aantal neutrofielen < 500/mm³) was 5,8% bij de patiënten behandeld met Irinohydrochloridetrihydraat Hikma in combinatie met 5-FU/FA en 2,4% bij patiënten behandeld met alleen 5-FU/FA.

Bovendien was in de groep behandeld met irinotecan combinatietherapie de mediane tijd tot blijvende achteruitgang van de performance status significant langer dan in de groep behandeld met alleen 5-FU/FA (p=0,046).

Voor het vaststellen van de kwaliteit van het leven werd in deze fase III studie gebruik gemaakt van de EORTC QLQ-C30 vragenlijst. De tijd tot blijvende achteruitgang trad voortdurend later op in de irinotecangroepen. De ontwikkeling van de Global Health Status/Quality of Life was enigszins beter in de irinotecan combinatiegroep. Hoewel dit verschil niet significant was, laat dit zien dat effectiviteit van irinotecan in combinatietherapie kan worden bereikt zonder de kwaliteit van het leven aan te tasten.

Bij combinatietherapie met bevacizumab:

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde klinische fase III studie is de combinatie van bevacizumab met irinotecan/5-FU/FA voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom geëvalueerd (studie AVF2107g). Het toevoegen van bevacizumab aan de combinatie van irinotecan/5-FU/FA resulteerde in een statistisch significante toename van de totale overleving. Het klinische voordeel, gemeten als totale overleving, werd gezien in alle van tevoren

gespecificeerde patiëntsubgroepen, waaronder degenen die gekenmerkt worden door leeftijd, geslacht, performance status, locatie van de primaire tumor, het aantal betrokken organen en de duur van de gemetastaseerde ziekte. Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van bevacizumab. De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van studie AVF2107g zijn in onderstaande tabel samengevat.

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotecan/5-FU/FA + Placebo	Arm 2 Irinotecan/5-FU/FA + bevacizumab ^a
Aantal patiënten	411	402
Totale overleving		
Mediane tijd (maanden)	15,6	20,3
95% betrouwbaarheidsinterval	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
<i>Hazard ratio</i> ^b		0,660
p-waarde		0,00004
Progressievrije overleving		
Mediane tijd (maanden)	6,2	10,6
<i>Hazard ratio</i>		0,54
p-waarde		< 0,0001
Totale responspercentage		
Percentage (%)	34,8	44,8
95% betrouwbaarheidsinterval	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-waarde		0,0036
Duur van de respons		
Mediane tijd (maanden)	7,1	10,4
25–75 percentiel (maanden)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg, elke 2 weken

^b relatief ten opzichte van controle-arm

Bij combinatietherapie met cetuximab:

EMR 62 202-013: in deze gerandomiseerde studie bij patiënten met een gemetastaseerde colorectale kanker die voordien nog geen behandeling hadden gekregen voor gemetastaseerde ziekte, werd de combinatie van cetuximab en irinotecan plus een infuus van 5-fluorouracil/folinezuur (5FU/FA) (599 patiënten) vergeleken met diezelfde chemotherapie alleen (599 patiënten). Het percentage patiënten met een KRAS wildtype tumor in de patiëntenpopulatie waarbij de KRAS-toestand kon worden geëvalueerd, bedroeg 64%.

De gegevens over de werkzaamheid in deze studie worden samengevat in de onderstaande tabel:

Variabele/statistiek	Totale populatie		KRAS wildtype populatie	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95% BI)	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-waarde	0,0038		0,0025	
PFS				
Hazard Ratio (95% BI)	0,85 (0,726 - 0,998)		0,68 (0,501 - 0,934)	
p-waarde	0,0479		0,0167	

BI = betrouwbaarheidsinterval, FOLFIRI = irinotecan plus infuus van 5-FU/FA, ORR = percentage objectieve respons (patiënten met een volledige of een partiële respons), PFS = progressievrije overlevingstijd

Bij combinatietherapie met capecitabine

Gegevens van een gerandomiseerde, gecontroleerde fase III-studie (CAIRO) ondersteunen het gebruik van capecitabine in een startdosering van 1.000 mg/m² gedurende 2 weken om de 3 weken in combinatie met irinotecan als eerstelijns therapie bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker. 820 patiënten werden gerandomiseerd naar een sequentiële behandeling (n = 410) of een combinatietherapie (n = 410). De sequentiële behandeling bestond in een eerstelijns therapie met capecitabine (1.250 mg/m² tweemaal per dag gedurende 14 dagen), een tweedelijns therapie met irinotecan (350 mg/m² op dag 1) en een derdelijns combinatie van capecitabine (1.000 mg/m² tweemaal per dag gedurende 14 dagen) met oxaliplatine (130 mg/m² op dag 1). De combinatietherapie bestond uit een eerstelijns therapie met capecitabine (1.000 mg/m² tweemaal per dag gedurende 14 dagen) plus irinotecan (250 mg/m² op dag 1) (XELIRI) en een tweedelijns therapie met capecitabine (1.000 mg/m² tweemaal per dag gedurende 14 dagen) plus oxaliplatine (130 mg/m² op dag 1). Alle behandelingscycli werden om de 3 weken toegediend. Bij een eerstelijns therapie was de mediane progressievrije overleving in de intent-to-treat populatie 5,8 maanden (95% BI 5,1 - 6,2 maanden) met capecitabine in monotherapie en 7,8 maanden (95% BI 7,0 - 8,3 maanden) met XELIRI (p=0,0002).

Gegevens van een tussentijdse analyse van een multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde fase II-studie (AIO KRK 0604) ondersteunen het gebruik van capecitabine in een startdosering van 800 mg/m² gedurende 2 weken om de drie weken in combinatie met irinotecan en bevacizumab voor de eerstelijns behandeling bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker. 115 patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met capecitabine in combinatie met irinotecan (XELIRI) en bevacizumab: capecitabine (800 mg/m² tweemaal per dag gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 7 dagen), irinotecan (200 mg/m² als een infuus van 30 minuten op dag 1 om de 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een infuus van 30 tot 90 minuten op dag 1 om de 3 weken); in totaal werden 118 patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met capecitabine in combinatie met oxaliplatine plus bevacizumab: capecitabine (1.000 mg/m² tweemaal per dag gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 7 dagen), oxaliplatine (130 mg/m² als een infuus van 2 uur op dag 1 om de 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een infuus van 30 tot 90 minuten op dag 1 om de 3 weken). De progressievrije overleving na 6 maanden in de intent-to-treat populatie was 80% (XELIRI plus bevacizumab) versus 74% (XELOX plus bevacizumab). Het totale responspercentage (volledige plus partiële respons) was 45% (XELOX plus bevacizumab) versus 47% (XELIRI plus bevacizumab).

Bij monotherapie als tweedelijns therapie bij een gemetastaseerd colorectaal carcinoom:

Klinische fase II/III-studies werden uitgevoerd bij meer dan 980 patiënten in driewekelijks doseringsschema's met gemetastaseerde colorectale kanker waarin een eerder behandelingschema met 5FU gefaald had. De werkzaamheid van irinotecan werd geëvalueerd bij 765 patiënten met gedocumenteerde progressie op 5FU bij het begin van het onderzoek.

	Fase III					
	Irinotecan versus ondersteunende zorg			Irinotecan versus 5FU		
	Irinotecan n=183	Ondersteunende zorg n=90	p-waarden	Irinotecan n=127	5FU n=129	p-waarden
Progressievrije overleving na 6 maanden (%)	n.v.t.	n.v.t.		33,5 *	26,7	p=0,03
Overleving na 12 maanden (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,0351
Mediane overleving (maanden)	9,2 *	6,5	p=0,0001	10,8 *	8,5	p=0,0351

n.v.t.: niet van toepassing

*: statistisch significant verschil

In fase II-studies, uitgevoerd bij 455 patiënten in het driewekelijks doseringsschema, was de progressievrije overleving na 6 maanden 30% en de mediane overleving was 9 maanden. De mediane tijd tot progressie was 18 weken.

Daarnaast werden niet-vergelijkende fase II-studies uitgevoerd bij 304 patiënten behandeld met een wekelijks infuusschema, bij een dosis van 125mg/m² toegediend als intraveneuze infusie over 90 minuten voor 4 opeenvolgende weken, gevolgd door 2 weken rust. In deze studies was de mediane tijd tot progressie 17 weken en de mediane overleving was 10 maanden. Een vergelijkbaar veiligheidsprofiel werd waargenomen in de wekelijkse doseringsschema's bij 193 patiënten bij een startdosis van 125 mg/m², vergeleken met het driewekelijks doseringsschema. De mediane tijd tot aanvang van de eerste vloeibare stoelgang was 11 dagen.

In combinatie met cetuximab na mislukken van een cytotoxische therapie met irinotecan:

De werkzaamheid van de combinatie van cetuximab met irinotecan werd onderzocht in twee klinische studies. De combinatietherapie werd toegediend aan 356 patiënten in totaal met gemetastaseerde colorectale kanker die EGFR uitdrukten en bij wie een cytotoxische irinotecan-bevattende behandeling recent had gefaald en die een minimale Karnofsky prestatiestatus hadden van 60, maar van wie de meerderheid een Karnofsky prestatiestatus had van ≥80.

EMR 62 202-007: Deze gerandomiseerde studie vergeleek de combinatie van cetuximab en irinotecan (218 patiënten) met cetuximab-monotherapie (111 patiënten).

IMCL CP02-9923: Deze enkelarmige open studie bestudeerde de combinatietherapie bij 138 patiënten.

De werkzaamheidsgegevens van deze studies zijn samengevat in de tabel hieronder:

Onderzoek	N	ORR		DCR		PFS (maanden)		OS (maanden)	
		n (%)	95% BI	n (%)	95% BI	Mediaan	95% BI	Mediaan	95% BI
Cetuximab + Irinotecan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCLCP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

BI= betrouwbaarheidsinterval, DCR= percentage controle over de aandoening (disease control rate) (patiënten met volledige respons, partiële respons, of stabiele aandoening gedurende ten minste 6 weken), ORR= objectieve responsratio (patiënten met volledig respons of partiële respons), OS= algemene overlevingstijd (overall survival time), PFS= progressievrije overleving (progression-free survival).

De werkzaamheid van de combinatie van cetuximab met irinotecan was beter dan die van cetuximab als monotherapie, in termen van objectieve responsratio (ORR), percentage controle over de aandoening (DCR) en progressievrije overleving (PFS). In het gerandomiseerde onderzoek werden er geen effecten op de algemene overleving aangetoond (Hazard-ratio 0,91, p=0,48).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Aan het eind van de infusie met de aanbevolen dosis van 350 mg/m² waren de gemiddelde plasmapijkconcentraties van irinotecan en SN-38 respectievelijk 7,7 µg/ml en 56 ng/ml en de gemiddelde waarden van de AUC (Area Under the Curve) respectievelijk 34 µg.h/ml en 451 ng.h/ml. Een grote interindividuele variatie in farmacokinetische parameters wordt in het algemeen bij SN-38 aangetroffen.

Distributie

In een fase I-onderzoek met 60 patiënten, met als doseringsschema een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten van 100 tot 750 mg/m² elke 3 weken, was het verdelingsvolume tijdens de steady-state (V_{ss}): 157 l/m².

In vitro was de plasma-eiwitbinding van irinotecan en SN-38 respectievelijk ongeveer 65% en 95%.

Biotransformatie

Massabalansstudies en metabolismestudies met ¹⁴C-gelabeld middel hebben aangetoond dat meer dan 50% van een intraveneus toegediende dosis irinotecan in ongewijzigde vorm wordt uitgescheiden, met 33% in de feces voornamelijk via de gal en 22% in de urine.

Twee metabole routes, die elk ten minste 12% van de dosis voor hun rekening nemen, zijn aangetoond:

- hydrolyse tot het actieve metaboliet SN-38 door carboxylesterase. SN-38 wordt voornamelijk uitgescheiden door glucuronidatie, en verder door gal en renale excretie (minder dan 0,5% van de irinotecandosis). Het SN-38-glucuronide wordt vervolgens waarschijnlijk gehydrolyseerd in de darmen.
- oxidatief metabolisme aan de buitenste piperidineringsring door cytochroom P450 3A-enzymen resulterend in een aminopentanoïnezuurderivaat (APC) en een primair aminoderivaat (NPC) (zie rubriek 4.5).

Ongewijzigd irinotecan is de meest voorkomende vorm in het plasma, gevolgd door APC, SN-38-glucuronide en SN-38. Alleen SN-38 heeft significante cytotoxische activiteit.

Eliminatie

In een fase I studie bij 60 patiënten met een doseringsschema van een 30 minuten durende intraveneuze infusie van 100 tot 750 mg/m² elke drie weken, vertoonde irinotecan een bifasisch of trifasisch eliminatieprofiel. De gemiddelde plasmaklaring was 15 l/h/m² en het verdelingsvolume tijdens de steady state (V_{ss}): 157 l/m². De gemiddelde plasmahalfwaardetijd in de eerste fase van het trifasische model was 12 minuten, in de tweede fase 2,5 uur en in de laatste fase was de halfwaardetijd 14,2 uur. SN-38 vertoonde een bifasisch eliminatieprofiel met een gemiddelde terminale eliminatie halfwaardetijd van 13,8 uur.

Irinotecanklaring is met ongeveer 40% afgenomen bij patiënten met bilirubinemie tussen de 1,5 en 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde. In deze patiënten leidt een 200 mg/m² irinotecandosis tot blootstelling aan een plasmaspiegel die vergelijkbaar is met die zoals gevonden bij 350 mg/m² in kankerpatiënten met normale leverparameters.

Lineariteit/non-lineariteit

Een farmacokinetische analyse van irinotecan is uitgevoerd bij 148 patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker die met verschillende schema's en verschillende doses werden behandeld in fase II studies. Farmacokinetische parameters, berekend met een drie-compartimentenmodel, kwamen overeen met de waarden zoals gevonden in fase I studies. Alle studies hebben aangetoond dat irinotecan (CPT-11) en SN-38 blootstelling proportioneel toenemen met de toegediende CPT-11 dosis; hun farmacokinetiek is onafhankelijk van het aantal voorafgaande cycli en het toedieningsschema.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De intensiteit van de belangrijkste toxische effecten van irinotecan (bijv. leukopenie en diarree) houden verband met blootstelling (AUC) aan onveranderde stof en metaboliet SN-38. Significante correlaties werden vastgesteld tussen hematologische toxiciteit (vermindering van witte bloedcellen en neutrofielen tot nadir) of hevigheid van diarree en de AUC-waarden van zowel irinotecan als de metaboliet SN-38 tijdens monotherapie.

Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit:

Uridinedifosfaatglucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) is betrokken bij de metabole inactivering van SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan naar inactief SN-38-glucuronide (SN-38G). Het UGT1A1-gen is zeer polymorf, wat een grote variëteit in metabole capaciteit tussen personen tot gevolg heeft. De meest kenmerkende genetische UGT1A1-varianten zijn UGT1A1*28 en UGT1A1*6. Deze varianten en andere congenitale deficiënties in de UGT1A1-expressie (zoals het syndroom van

Gilbert en het syndroom van Crigler-Najjar) worden geassocieerd met een verminderde activiteit van dit enzym.

Patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn (bijv. homozygoot voor de UGT1A1*28 of *6 varianten) hebben een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen zoals neutropenie en diarree na toediening van irinotecan, als gevolg van SN-38-accumulatie. Volgens de gegevens uit verschillende meta-analyses, is het risico hoger bij patiënten die irinotecan-dosissen van >180 mg/m² krijgen (zie rubriek 4.4).

Om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, kan UGT1A1-genotypering worden gebruikt. Het homozygoot UGT1A1*28-genotype komt voor met een frequentie van 8-20% bij de Europese, Afrikaanse, nabije oostelijke en Latino-populatie. De *6-variant is nagenoeg afwezig bij deze populaties. Bij de Oost-Aziatische populatie bedraagt de frequentie van *28/*28 ongeveer 1-4%, 3-8% voor *6/*28 en 2-6% voor *6/*6. Bij de Centraal- en Zuid-Aziatische populatie bedraagt de frequentie van *28/*28 ongeveer 17%, 4% voor *6/*28 en 0,2% voor *6/*6.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Irinotecan en SN-38 bleken *in vitro* mutageen te zijn in de test op chromosoomafwijkingen van CHO-cellen, evenals in de *in vivo* micronucleustest bij muizen. In de Amestest bleken ze echter geen enkele mutagene werking te hebben.

Bij ratten die 13 weken lang eenmaal per week werden behandeld met de maximale dosis van 150 mg/m² (wat minder dan de helft van de aanbevolen dosis voor mensen is), werden 91 weken na het einde van de behandeling geen tumoren waargenomen die verband hielden met de behandeling.

Onderzoek naar de toxiciteit van Irinotecan na éénmalige en herhaalde toediening werd uitgevoerd bij muizen, ratten en honden. De belangrijkste toxische effecten werden waargenomen in de hemopoëtische en lymfatische systemen. Bij honden werd uitgestelde diarree gemeld met atrofie en focale necrose van de intestinale mucosa. Bij de hond werd ook alopecia gezien. De ernst van deze effecten was dosisafhankelijk en reversibel.

Voortplanting

Irinotecan was teratogeen bij ratten en konijnen in doseringen die lager waren dan de therapeutische dosering bij de mens. Bij ratten vertoonden de jongen van behandelde dieren met uitwendige afwijkingen een verminderde vruchtbaarheid. Dat werd niet gezien bij morfologische normale jongen. Bij drachtige ratten was er een daling van het gewicht van de placenta en bij de jongen werden een verminderde levensvatbaarheid van de foetussen en meer gedragsafwijkingen waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E420)

Melkzuur

Natriumhydroxide en/of zoutzuur (voor het aanpassen van de pH tot 3,5)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dien irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma niet met andere middelen toe, met uitzondering van de in rubriek 6.6 vermelde middelen (zie ook rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Voor eenmalig gebruik.

Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma dient verdund te worden en onmiddellijk na opening gebruikt te worden.

Na verdunning met 5% glucose, is er chemische en fysieke in-use stabiliteit aangetoond voor 24 uur bij 2 tot 8°C en voor 12 uur bij 25 ± 2°C, beschermd tegen licht.

Na verdunning met 0,9% natriumchloride, is er chemische en fysieke in-use stabiliteit aangetoond voor 24 uur bij 2 tot 8°C en voor 12 uur bij 25 ± 2°C, beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma onmiddellijk gebruikt te worden en zou normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij reconstitutie/verdunning (etc.) taken onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste en verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen Injectieflacon met een FluroTec rubberen stop of gelijkwaardig en een aluminium afklapbare dop.

Verpakkingsgrootte:

Verpakking met 1 Injectieflacon van 2 ml

Verpakking met 1 Injectieflacon van 5 ml

Verpakking met 1 Injectieflacon van 15 ml

Verpakking met 1 Injectieflacon van 25 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verwerking:

Net zoals andere antineoplastische/cytotoxische stoffen moet irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma met voorzichtigheid bereid en verwerkt worden. Het gebruik van een bril, masker en handschoenen is noodzakelijk.

Als het concentraat of de verdunde oplossing in contact komt met de huid, was dan onmiddellijk en grondig met water en zeep. Als irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma oplossing of de infusie-oplossing in contact komt met slijmvliezen, dienen deze onmiddellijk met water gespoeld te worden.

Instructies voor het verdunnen:

Zoals het geval is met alle geneesmiddelen die per injectie kunnen worden toegediend, dient de irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma oplossing onder aseptische omstandigheden te worden bereid.

Indien een neerslag wordt waargenomen in de injectieInjectieflacons of na reconstitutie, dient het product te worden vernietigd volgens standaardprocedures voor cytotoxische stoffen.

Zuig de vereiste hoeveelheid Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma oplossing aseptisch op uit de injectieInjectieflacon met een gekalibreerde injectiespuit en injecteer in een infuuszak of -fles van 250 ml die 0,9 % natriumchloride-oplossing of 5 % glucose-oplossing bevat. De infusie dient daarna grondig gemengd te worden door deze met de hand te roteren.

Instructies voor bescherming bij verdunning:

De bereiding dient te geschieden in een afgebakend gebied voor het hanteren van het geneesmiddel

(bij voorkeur onder een installatie met verticale, laminaire luchtstroom). Het werkgebied dient met wegwerpbaar, absorberend papier en plastic afgeschermd te worden. Er dient beschermende kleding gedragen te worden: veiligheidsbril, haarkapje, schort, handschoenen en wegwerpmaskers.

Open houders zoals injectieflessen en infusieflessen en tubes, spuitjes, catheters en gebruikte tubes, evenals cytotoxisch afval dienen als gevaarlijk afval aangemerkt te worden en overeenkomstig de plaatselijke richtlijnen voor het verwerken van GEVAARLIJK afval verwijderd te worden.

Voor het geval er gemorst wordt, dient beschermende kleding gedragen te worden. Gebroken glas dient in containers voor gevaarlijk afval verzameld en geplaatst te worden. Besmette oppervlaktes dienen goed afgespoeld te worden met overvloedig koud water en grondig gereinigd te worden. Het voor het reinigen gebruikte materiaal dient als gevaarlijk afval verwijderd te worden.

Als irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma in contact komt met de huid, dient u de huid met overvloedig stromend water af te spoelen en vervolgens met water en zeep te wassen. In geval van contact met slijmvliezen dient u het betreffende gebied grondig met water te wassen. Raadpleeg een arts als u zich niet lekker voelt.

Als Irinotecanhydrochloridetrihydraat Hikma in contact komt met de ogen, dient u uw ogen grondig met overvloedig water te wassen. Raadpleeg onmiddellijk een oogarts.

Afvalverwerking:

Alle materialen die voor het verdunnen en toedienen gebruikt zijn, dienen volgens standaardprocedures van het ziekenhuis zoals die gelden voor cytotoxische stoffen verwijderd te worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, nº 8, 8A – 8B
Fervença
2705 – 906 Terrugem SNT
Portugal
Tel: +351 21 960 84 10
e-mail: portugalgeral@hikma.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 105025

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 oktober 2009
Datum van laatste hernieuwing: 11 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3, 6.4: 10 oktober 2024