

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Irinotecan HCl-trihydraat Accord 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

### **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml concentraat bevat 20 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat, wat overeenkomt met 17,33 mg irinotecan.

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 40 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat (40 mg/2 ml)

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 100 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat (100 mg/5 ml)

Elke injectieflacon van 15 ml bevat 300 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat (300 mg/15 ml)

Elke injectieflacon van 25 ml bevat 500 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat (500 mg/25 ml)

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 1000 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat (1000 mg/50 ml)

#### Hulpstof met bekend effect

Elke ml bevat 45 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3 FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Een bleekgele, heldere oplossing, praktisch vrij van deeltjes. pH in het bereik van ongeveer 3,0 – 3,8 en osmolaliteit in het bereik van ongeveer 270 – 330 mosmol/kg.

### **4 KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Irinotecan HCl-trihydraat Accord 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met colorectaal carcinoom in een gevorderd stadium:

- in combinatie met 5-fluorouracil en folinezuur bij patiënten zonder eerdere chemotherapie voor de ziekte in dit gevorderde stadium
- als monotherapie bij patiënten bij wie een standaard behandelingsschema met daarin 5-fluorouracil niet is aangeslagen.

Irinotecan HCl-trihydraat Accord in combinatie met cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met expressie van epidermale-groefactorreceptor (EGFR) en wildtype RAS die niet eerder zijn behandeld voor gemetastaseerde kanker, of na falen van cytotoxische therapie met irinotecan (zie rubriek 5.1).

Irinotecan HCl-trihydraat Accord in combinatie met 5-fluorouracil, folinezuur en bevacizumab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met metastaserende carcinoom van colon of rectum.

Irinotecan HCl-trihydraat Accord in combinatie met capecitabine, met of zonder bevacizumab, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

Uitsluitend voor volwassenen. Irinotecan HCl-trihydraat Accord dient te worden geïnfundeed in een perifere of centrale vene.

### **Aanbevolen dosering:**

#### Bij monotherapie (bij eerder behandelde patiënten):

De aanbevolen dosering van Irinotecan HCl-trihydraat Accord is 350 mg/m<sup>2</sup> als intraveneuze infusie toegediend in 30 tot 90 minuten, iedere drie weken (zie rubrieken 4.4 en 6.6).

#### Bij combinatietherapie (bij nog niet eerder behandelde patiënten):

De veiligheid en werkzaamheid van Irinotecan HCl-trihydraat Accord in combinatie met 5-fluorouracil (5FU) en folinezuur (FA) is vastgesteld volgens het volgende schema (zie rubriek 5.1).

- Irinotecan HCl-trihydraat Accord met 5 FU/FA in een tweewekelijks schema

De aanbevolen dosering van Irinotecan HCl-trihydraat Accord is 180 mg/m<sup>2</sup> eenmaal per 2 weken als intraveneuze infusie toegediend in 30 tot 90 minuten, gevolgd door een infusie met folinezuur en 5-fluorouracil.

Bij gelijktijdige toediening van cetuximab dient u voor de dosering en wijze van toediening de productinformatie van cetuximab te raadplegen.

Normaliter wordt dezelfde dosering irinotecan gebruikt als tijdens de laatste cycli van het vorige behandelingsschema met irinotecan. Irinotecan mag niet eerder dan 1 uur na beëindiging van de infusie van cetuximab worden toegediend.

Voor de dosering en wijze van toediening van bevacizumab dient u de samenvatting van de productkenmerken van bevacizumab te raadplegen.

Zie voor de dosering en wijze van toediening van een combinatie met capecitabine rubriek 5.1 en raadpleeg de betreffende rubrieken in de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine.

### **Aanpassing van de dosering:**

Irinotecan HCl-trihydraat Accord mag worden toegediend na voldoende herstel van alle bijwerkingen tot graad 0 of 1 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 Irinotecan HCl-trihydraat Accord, en indien van toepassing van 5FU, 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 Irinotecan HCl-trihydraat Accord en/of 5FU indien van toepassing:

- hematologische toxiciteit;
- niet-hematologische toxiciteit (graad 3-4).

Bij toediening in combinatie met irinotecan moeten de aanbevelingen voor dosisaanpassingen van cetuximab worden opgevolgd die in de productinformatie voor cetuximab worden gegeven.

Raadpleeg de SPC van bevacizumab voor maatregelen die genomen moeten worden bij bijwerkingen als gevolg van bevacizumab.

Voor patiënten van 65 jaar en ouder wordt voor een combinatie met capecitabine een verlaging van de aanvangsdosis capecitabine tot tweemaal daags 800 mg/m<sup>2</sup> aanbevolen, in overeenstemming met de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine. Raadpleeg ook de aanbevelingen voor dosisaanpassingen in combinatieschema's die in de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine staan beschreven.

#### **Duur van de behandeling:**

Behandeling met Irinotecan HCl-trihydraat Accord dient te worden voortgezet totdat een objectieve ziekteprogressie of een onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

#### **Speciale patiëntengroepen:**

Patiënten met een verminderde leverfunctie: Bij monotherapie: Bij patiënten met performance-status  $\leq 2$  dienen bilirubinespiegels [tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)] de startdosering van Irinotecan HCl-trihydraat Accord te bepalen. Bij patiënten met hyperbilirubinemie en een protrombinetijd hoger dan 50% is de klaring van irinotecan verlaagd (zie rubriek 5.2) en is het risico op hepatotoxiciteit derhalve verhoogd. Daarom moet bij deze patiënten wekelijks het volledige bloedbeeld worden bepaald.

- Bij patiënten met een bilirubinegehalte tot 1,5 maal de ULN, is de aanbevolen dosering Irinotecan HCl-trihydraat Accord 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Bij patiënten met een bilirubinegehalte van 1,5 tot 3 maal de ULN is de aanbevolen dosering van Irinotecan HCl-trihydraat Accord 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Patiënten met een bilirubinegehalte van meer dan 3 maal de ULN dienen niet met Irinotecan HCl-trihydraat Accord te worden behandeld (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met een verminderde leverfunctie die behandeld zijn met Irinotecan HCl-trihydraat Accord als combinatietherapie.

#### Patiënten met een verminderde nierfunctie:

Het gebruik van Irinotecan HCl-trihydraat Accord wordt niet aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, aangezien bij deze populatie geen onderzoek is uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2.).

#### Ouderen:

Bij ouderen zijn geen specifieke farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd. Omdat bij ouderen vaker sprake is van verminderde biologische functies dient de dosis bij deze groep zorgvuldig te worden bepaald. Deze patiënten dienen nauwlettender te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

### **Pediatrische patiënten**

De veiligheid en werkzaamheid van Irinotecan 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*

Irinotecan HCl-trihydraat Accord is cytotoxisch. Raadpleeg rubriek 6.6 voor informatie over de verdunning van dit middel en voor speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Chronische darmontsteking en/of darmobstructie (zie rubriek 4.4).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Borstvoeding (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Bilirubinegehalte > 3 maal de bovengrens van het normale bereik (zie rubriek 4.4).
- Ernstige afname van de beenmergfunctie.
- WHO performance-status > 2.
- Gelijktijdig gebruik van sint-janskruidpreparaten (zie rubriek 4.5).
- Levende verzwakte vaccins (zie rubriek 4.5).

Voor de bijkomende contra-indicaties van cetuximab, bevacizumab of capecitabine dient u de productinformatie van deze geneesmiddelen te raadplegen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het gebruik van Irinotecan HCl-trihydraat Accord dient beperkt te worden tot afdelingen die gespecialiseerd zijn in de toediening van cytotoxische chemotherapie en toediening dient alleen plaats te vinden onder supervisie van een arts die bevoegd is voor het gebruik van chemotherapie als behandeling van kanker.

Gezien de aard en incidentie van ongewenste voorvallen mag Irinotecan HCl-trihydraat Accord in de volgende gevallen alleen worden voorgeschreven na afweging van de te verwachten voordelen ten opzichte van de mogelijke risico's:

- bij patiënten met een risicofactor, met name in geval van een WHO performance-status = 2.
- in de enkele zeldzame gevallen waarin het niet aannemelijk is dat patiënten de richtlijnen voor het omgaan met bijwerkingen in acht zullen nemen (noodzaak van onmiddellijke en langdurige behandeling van diarree in combinatie met een zeer ruime vochtinname bij de eerste manifestatie van laattijdige diarree). Voor deze patiënten wordt strikt toezicht in het ziekenhuis aanbevolen.

Wanneer Irinotecan HCl-trihydraat Accord als monotherapie wordt gebruikt, wordt het gewoonlijk voorgeschreven volgens het driewekelijkse doseringsschema. Een wekelijks doseringsschema (zie rubriek 5.1) kan echter worden overwogen voor patiënten bij wie een intensievere controle nodig is of met een verhoogd risico op ernstige neutropenie.

## **Late (laattijdige) diarree**

Patiënten moeten erop worden gewezen dat er een risico bestaat van laattijdige diarree; dit kan meer dan 24 uur na de toediening van Irinotecan HCl-trihydraat Accord zijn en op elk willekeurig moment voor de volgende cyclus. Tijdens monotherapie was de vijfde dag het mediane moment waarop na de infusie van Irinotecan HCl-trihydraat Accord de eerste vloeibare ontlasting optrad. Als dit gebeurt, dienen patiënten hun arts snel te informeren en onmiddellijk met de gepaste behandeling te beginnen.

Patiënten met een verhoogd risico op diarree zijn degenen die in het verleden radiotherapie van buik of bekkengebied hebben ondergaan, patiënten die al voor aanvang van de behandeling hyperleukocytose hadden, patiënten met een WHO performance-status 2 en vrouwen. Als diarree niet op de juiste wijze wordt behandeld, kan deze levensbedreigend zijn, vooral als bij de patiënt ook sprake is van neutropenie.

Direct nadat de eerste dunne ontlasting is opgetreden, dient de patiënt te beginnen met het drinken van grote hoeveelheden elektrolythoudende dranken en moet er onmiddellijk met een geschikt antidiarroïcum worden gestart. Dit geneesmiddel tegen diarree wordt voorgeschreven door de afdeling waar Irinotecan HCl-trihydraat Accord werd toegediend. Na ontslag uit het ziekenhuis dienen de patiënten te beschikken over de voorgeschreven geneesmiddelen, zodat zij de diarree kunnen behandelen zodra deze optreedt. Bovendien moeten zij hun arts of de afdeling waar Irinotecan HCl-trihydraat Accord wordt toegediend op de hoogte stellen wanneer/als er diarree optreedt.

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

Een profylactische therapie met een oraal breedspectrumantibioticum dient toegevoegd te worden aan de behandeling van diarree als deze gepaard gaat met ernstige neutropenie (neutrofielen < 500 /mm<sup>3</sup>).

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

- als diarree gepaard gaat met koorts
- als de diarree ernstig is (als intraveneuze rehydratie noodzakelijk is)
- als de diarree langer dan 48 uur na de juiste behandeling met hoge doses loperamide aanhoudt.

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

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

## **Hematologie**

Tijdens klinisch onderzoek was de frequentie van neutropenie NCI-CTC graad 3 en 4 significant hoger bij patiënten met een eerdere bekken-/buikbestraling dan bij degenen die dergelijke bestraling niet hadden gehad. Patiënten met totale serumbilirubinespiegels van 1,0 mg/dl of hoger bij aanvang hadden ook een significant grotere kans om neutropenie graad 3 of 4 in de eerste cyclus te krijgen dan degenen die bilirubinespiegels lager dan 1,0 mg/dl hadden.

Het is raadzaam tijdens de behandeling met Irinotecan HCl-trihydraat Accord het bloedbeeld wekelijks te controleren. Patiënten dienen zich bewust te zijn van het risico op neutropenie en de betekenis van

koorts. Neutropenie die met koorts gepaard gaat (temperatuur > 38°C en neutrofielenaantal  $\leq 1,000$  /mm<sup>3</sup>) dient met spoed in het ziekenhuis met intraveneuze breed spectrumantibiotica te worden behandeld.

Bij patiënten die ernstige hematologische bijwerkingen hadden, wordt een dosisverlaging aanbevolen voor de daaropvolgende toediening (zie rubriek 4.2).

Er bestaat een verhoogd risico op infecties en hematologische toxiciteit bij patiënten met ernstige diarree. Bij patiënten met ernstige diarree dient een volledig bloedbeeld te worden bepaald.

### **Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit**

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

Hoewel een exacte verlaging van de aanvangsdosis niet is vastgesteld, dient een verlaagde aanvangsdosis irinotecan te worden overwogen voor patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn, met name patiënten die doses >180 mg/m<sup>2</sup> toegediend krijgen of zwakke patiënten. Bij deze patiëntenpopulatie dienen de geldende klinische richtlijnen voor dosisaanbevelingen in acht genomen te worden. Latere doses kunnen verhoogd worden op basis van de verdraagbaarheid van de behandeling voor individuele patiënten.

UGT1A1-genotypering kan gebruikt worden om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, hoewel het klinisch nut van genotypering vóór behandeling onzeker is, aangezien UGT1A1-polymorfisme niet alle bij irinotecan-therapie waargenomen toxiciteit verklaart (zie rubriek 5.2).

### **Leverfunctiestoornis**

Leverfunctietests dienen te worden uitgevoerd bij aanvang van de behandeling en vóór elke cyclus.

Het bloedbeeld dient wekelijks te worden bepaald bij patiënten met bilirubinespiegels tussen de 1,5 en 3 maal de ULN vanwege de verminderde klaring van irinotecan (zie rubriek 5.2) en daarmee samenhangend het verhoogde risico op hematotoxiciteit in deze patiëntengroep. Voor patiënten met een bilirubinespiegel groter dan 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 Irinotecan HCl-trihydraat Accord. Misselijkheid en braken zijn vaak gemeld. Patiënten die last hebben van braken tijdens laattijdige diarree dienen zo snel mogelijk voor behandeling in een ziekenhuis te worden opgenomen.

### **Acuut cholinerg syndroom**

Als zich een acuut cholinerg syndroom voordoet (gedefinieerd als vroegtijdige diarree en een reeks andere tekenen en symptomen als zweten, buikkrimp, miose 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 die tijdens of kort na infusie van irinotecan kunnen worden waargenomen, worden verondersteld gerelateerd te zijn aan de anticholinesterase activiteit van irinotecan en komen naar verwachting vaker voor bij hogere irinotecan doses.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met astma. Bij patiënten bij wie zich een acuut en ernstig cholinerg syndroom heeft voorgedaan, wordt bij de volgende toedieningen van Irinotecan HCl-trihydraat Accord profylactische toepassing van atropinesulfaat aanbevolen.

### **Respiratoire problemen**

Interstitiële longaandoeningen die zich presenteren als longinfiltratie, komen soms voor tijdens behandeling met irinotecan. Interstitiële longaandoeningen kunnen fataal zijn. Risicofactoren waarmee de ontwikkeling van interstitiële longaandoeningen mogelijk gepaard gaan, zijn onder meer pneumotoxische geneesmiddelen, radiotherapie en koloniestimulerende factoren. Patiënten met risicofactoren dienen voor en tijdens behandeling met irinotecan zorgvuldig op respiratoire symptomen te worden gecontroleerd.

### **Extravasatie**

Hoewel irinotecan geen bekende vesicans (blaartrekkend middel) is, moet extravasatie worden voorkomen en moet de toedieningsplaats worden gecontroleerd op tekenen van ontsteking. Mocht extravasatie optreden, dan wordt aanbevolen de toedieningsplaats te spoelen en te koelen met ijs.

### **Ouderen**

Omdat bij ouderen vaker sprake is van verminderde biologische functies, met name van de lever, dient de dosis Irinotecan HCl-trihydraat Accord bij deze groep zorgvuldig te worden bepaald (zie rubriek 4.2).

### **Chronische darmontsteking en/of darmobstructie**

Deze patiënten mogen niet met Irinotecan HCl-trihydraat Accord worden behandeld totdat de darmobstructie is opgeheven (zie rubriek 4.3).

### **Nierfunctie**

Toenames in serumcreatinine of ureumstikstof in bloed zijn waargenomen. Gevallen van acuut nierfalen zijn opgetreden. Deze voorvallen zijn over het algemeen toegeschreven aan complicaties van infecties of aan dehydratie in relatie tot misselijkheid, braken of diarree. Nierdysfunctie ten gevolge van tumorlysesyndroom zijn ook zelden gerapporteerd.

### **Bestralingstherapie**

Patiënten die eerder bestraald zijn bij bekken/buik hebben een groter risico op myelosuppressie na de toediening van irinotecan. Artsen dienen patiënten die eerder extensieve bestraling hebben gehad (bijv. >25% van het beenmerg bestraald en binnen 6 weken voorafgaand aan de behandeling met irinotecan) met voorzichtigheid te behandelen. Aanpassing van de dosis kan nodig zijn bij deze populatie (zie rubriek 4.2).

### **Hartaandoeningen**

Myocardischemie is waargenomen na behandeling met irinotecan, voornamelijk bij patiënten met een onderliggende hartziekte, andere bekende risicofactoren voor hartziekte of eerdere cytotoxische chemotherapie (zie rubriek 4.8).

Daarom moeten patiënten met bekende risicofactoren nauwlettend gecontroleerd worden en moeten er maatregelen genomen worden om alle controleerbare risicofactoren te minimaliseren (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie).

### **Bloedvataandoeningen**

Irinotecan is zelden geassocieerd met trombo-embolische voorvallen (longembolie, veneuze trombose en arteriële trombo-embolie) bij patiënten die veelvoudige risicofactoren hebben naast de onderliggende tumor.

### **Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit**

Patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn, zoals patiënten met het syndroom van Gilbert (bijv. homozygoot voor UGT1A1\*28- of UGT1A1\*6-varianten), hebben een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree na behandeling met irinotecan. Dit risico neemt toe met het dosisniveau van irinotecan. Hoewel een exacte verlaging van de aanvangsdosis niet is vastgesteld, dient een verlaagde aanvangsdosis irinotecan te worden overwogen voor patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn, met name patiënten die doses  $>180$  mg/m<sup>2</sup> toegediend krijgen of zwakke patiënten. Bij deze patiëntenpopulatie dienen de geldende klinische richtlijnen voor dosisaanbevelingen in acht genomen te worden. Latere doses kunnen verhoogd worden op basis van de verdraagbaarheid van de behandeling voor individuele patiënten. UGT1A1-genotypering kan gebruikt worden om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, hoewel het klinisch nut van genotypering vóór behandeling onzeker is, aangezien UGT1A1-polymorfisme niet alle bij irinotecan-therapie waargenomen toxiciteit verklaart (zie rubriek 5.2).

### **Overige**

Zeldzame gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie of circulatoire insufficiëntie zijn waargenomen bij patiënten met aan diarree en/of braken gerelateerde episoden van dehydratie, of sepsis.

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

### **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 HCl-trihydraat Accord duurt (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

#### *Waarschuwingen met betrekking tot hulpstoffen:*

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 minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per injectieflacon, 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 klein farmacokinetisch onderzoek (n=5), waarbij irinotecan 350 mg/m<sup>2</sup> tegelijk werd toegediend met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) 900 mg, werd een afname van de plasmaspiegels van de actieve metaboliet van irinotecan (SN-38) van 42% waargenomen. Derhalve dient sint-janskruid niet gelijktijdig met irinotecan te worden toegediend.

- **Levende verzwakte vaccins (bijv. gelekoortsvaccin):** risico van gegeneraliseerde reactie op vaccins, mogelijk fataal. Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd tijdens behandeling met irinotecan en gedurende 6 maanden na stopzetting van chemotherapie. Gedode of geïnactiveerde vaccins mogen wel gegeven worden, hoewel de respons op dergelijke vaccins verminderd kan zijn.

##### *Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)*

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

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

Risico op verminderde blootstelling aan irinotecan, SN-38 en SN-38-glucuronide en verminderde farmacodynamische effecten. Uit meerdere onderzoeken is gebleken dat gelijktijdige toediening van CYP3A4-inducerende anticonvulsiva leidt tot verminderde blootstelling aan irinotecan, SN-38 en SN-38-glucuronide en verminderde farmacodynamische effecten. De effecten van zulke anticonvulsiva uiten zich in een afname in de AUC van SN-38 en SN-38G met 50% of meer. Naast de inductie van CYP3A4-enzymen kunnen verhoogde glucuronidering en verhoogde uitscheiding via de gal een rol spelen bij de verminderde blootstelling aan irinotecan en de metabolieten ervan. Daarnaast met fenytoïne: risico op verergering van convulsies als gevolg van een afname van de absorptie van fenytoïne via de spijsvertering door het gebruik van cytotoxische geneesmiddelen.

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

Uit een onderzoek is gebleken dat de gelijktijdige toediening van ketoconazol leidde tot een afname van 87% in de AUC van APC en tot een toename van 109% in de AUC van SN-38 in vergelijking met toediening van alleen irinotecan.

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

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

**Andere CYP3A4-remmers** (bijv. crizotinib, idelalisib):

Risico op toename van irinotecan-toxiciteit, vanwege een afname in irinotecan-metabolisme door crizotinib of idelalisib.

### Voorzichtigheid bij gebruik

**Vitamine K-antagonisten:** Verhoogd risico op hemorragie en trombotische voorvallen bij tumorziekten. Als vitamine K-antagonisten geïndiceerd zijn, is een frequentere controle van de INR (International Normalised Ratio) noodzakelijk.

### Gelijktijdig gebruik dat zorgvuldig overwogen moet worden

**Immunosuppressiva** (bijv. ciclosporine, tacrolimus): overmatige immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.

**Neuromusculair blokkerende middelen:** Interactie tussen irinotecan en neuromusculair blokkerende middelen kan niet worden uitgesloten. Omdat Irinotecan HCl-trihydraat Accord een cholinesteraseremmende werking heeft, kunnen geneesmiddelen met een cholinesteraseremmende werking de neuromusculaire blokkade door suxamethonium verlengen en kan de neuromusculaire blokkade van niet-depolariserende geneesmiddelen worden tegengewerkt.

### Andere combinaties

**5-fluorouracil/folinezuur:** Gelijktijdige toediening van 5-fluorouracil/folinezuur in het combinatieschema verandert de farmacokinetiek van irinotecan niet.

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

**Cetuximab:** Er zijn geen aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel van irinotecan wordt beïnvloed door cetuximab 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 beperkte gegevens over het gebruik van irinotecan bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek is gebleken dat irinotecan bij dieren embryotoxisch en teratogeen is (zie rubriek 5.3). Daarom dient irinotecan, op basis van onderzoek bij dieren en het werkingsmechanisme van irinotecan, niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap tenzij hiervoor een duidelijke noodzaak bestaat.

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. Derhalve moet, vanwege de mogelijkheid dat bij zuigelingen ongewenste reacties optreden, het geven van borstvoeding worden gestaakt zolang de behandeling met irinotecan duurt (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen beschikbaar over het effect van irinotecan op de vruchtbaarheid. Bij dieren zijn bijwerkingen van irinotecan gedocumenteerd die betrekking hebben op de vruchtbaarheid van nakomelingen (zie rubriek 5.3). Voordat er met Irinotecan HCl-trihydraat Accord wordt gestart, overweeg patiënten te adviseren over de bewaring van gameten.

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

Irinotecan HCl-trihydraat Accord heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De patiënten moeten gewaarschuwd worden voor mogelijke duizeligheid of gezichtsstoornissen die binnen 24 uur na toediening van Irinotecan HCl-trihydraat Accord kunnen optreden; als deze symptomen optreden moeten zij vermijden een voertuig te besturen of machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### **KLINISCHE STUDIES**

Gegevens over bijwerkingen zijn uitgebreid verzameld uit onderzoek bij gemetastaseerde colorectale kanker; de frequenties zijn hieronder weergegeven. De bijwerkingen voor andere indicaties zijn naar verwachting vergelijkbaar met die voor colorectale kanker.

De vaakst voorkomende ( $\geq 1/10$ ), dosisbeperkende bijwerkingen van irinotecan zijn laattijdige diarree (later dan 24 uur na toediening optredend) 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, ongeacht het gebruik tijdens monotherapie of tijdens combinatietherapie.

Zeer vaak werd ernstig voorbijgaand acuut cholinerg syndroom waargenomen. De belangrijkste symptomen werden gedefinieerd als vroegtijdige diarree en diverse andere symptomen zoals buikpijn, zweten, miose en toegenomen speekselvloed welke tijdens of binnen de eerste 24 uur na infusie van irinotecan optraden. Deze symptomen verdwijnen na toediening van atropine (zie rubriek 4.4).

#### **MONOTHERAPIE**

De volgende bijwerkingen, die mogelijk of waarschijnlijk zijn gerelateerd aan de toediening van irinotecan, zijn geconstateerd binnen een groep van 765 patiënten behandeld met de aanbevolen dosis van 350 mg/m<sup>2</sup>. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties zijn gedefinieerd als: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Bijwerkingen gerapporteerd met irinotecan monotherapie (350 mg/m<sup>2</sup> driewekelijkse schema)</b>		
<b>MedDRA Systeem/Orgaanklassen</b>	<b>Frequentie categorie</b>	<b>Voorkeursterm</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie, anemie
	Vaak	Trombocytopenie, febriele neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Afgenomen eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinerg syndroom
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, braken, nausea, buikpijn
	Vaak	Verstopping
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Slijmvliesontsteking, pyrexie, asthenie
Onderzoeken	Vaak	Creatinine in het bloed verhoogd, transaminasen verhoogd (ALAT en ASAT), bilirubine verhoogd, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd

### **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (monotherapie)**

**Ernstige diarree** kwam voor bij 20 % van de patiënten die de aanbevelingen voor de behandeling van diarree volgden. Bij 14 % van de evalueerbare cycli werd ernstige diarree gezien. De vijfde dag was het mediane moment waarop na de infusie van irinotecan de eerste vloeibare ontlasting optrad.

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

**Constipatie** werd gezien bij minder dan 10% van de patiënten.

**Neutropenie** kwam voor bij 78,7% van de patiënten en was ernstig (aantal neutrofielen <500/mm<sup>3</sup>) bij 22,6% van de patiënten. Van de cycli die beoordeeld konden worden, kwam bij 18% een aantal neutrofielen voor dat lager lag dan 1000/mm<sup>3</sup> waarvan 7,6% een aantal lager dan 500 per mm<sup>3</sup>. Totaal herstel werd gewoonlijk op dag 22 bereikt.

**Febriele neutropenie** werd gemeld bij 6,2% van de patiënten en in 1,7% van de cycli.

Bij ongeveer 10,3% van de patiënten traden infecties op (2,5% van de cycli), en deze waren geassocieerd met ernstige neutropenie bij ongeveer 5,3% van de patiënten (1,1% van de cycli); in 2 gevallen leidde dit tot de dood.

**Anemie** werd gemeld in 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 /mm<sup>3</sup>) kwam voor bij 7,4% van de patiënten en 1,8% van de cycli waarvan 0,9% met een aantal bloedplaatjes ≤ 50.000 cellen/mm<sup>3</sup> en 0,2% van de cycli. Bijna alle patiënten vertoonden herstel rond de 22e dag.

#### **Acuut cholinerg syndroom**

Ernstig voorbijgaand acuut cholinerg 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. Pyrexie zonder infectie en zonder gelijktijdige ernstige neutropenie kwam voor bij 12% van de patiënten die met monotherapie werden behandeld.

#### **Laboratoriumtesten**

Voorbijgaande en lichte tot matige toenames van de serumspiegels van transaminasen, alkalische fosfatase of bilirubine werden waargenomen bij respectievelijk 9,2%, 8,1% en 1,8% van de patiënten, bij afwezigheid van progressieve levermetastasen.

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

## COMBINATIETHERAPIE

De bijwerkingen die in deze rubriek worden beschreven, zijn gerelateerd aan irinotecan. Er zijn geen aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel van irinotecan wordt beïnvloed door cetuximab of vice versa. In combinatie met cetuximab waren de extra bijwerkingen die werden gemeld, bijwerkingen die bij gebruik van cetuximab te verwachten zijn (bijvoorbeeld acneïforme dermatitis). Zie voor informatie over bijwerkingen van irinotecan in combinatie met cetuximab ook de respectievelijke samenvatting van de productkenmerken.

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

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

Graad 3 hypertensie was het voornaamste significante risico bij de toevoeging van bevacizumab aan een bolus van irinotecan/5-FU/FA. Bovendien was er een kleine toename in de chemotherapie graad 3/4 bijwerkingen diarree en leukopenie met dit regime in vergelijking met patiënten die irinotecan/5-FU/FA alleen kregen. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken voor bevacizumab voor overige informatie over bijwerkingen in combinatie met bevacizumab.

Irinotecan is onderzocht in combinatie met 5-FU en FA bij gemetastaseerde colorectale kanker. Veiligheidsgegevens van bijwerkingen uit klinische studies tonen zeer vaak waargenomen NCI graad 3 of 4 mogelijk of waarschijnlijk gerelateerde bijwerkingen in de MedDRA systeem/orgaanklassen bloed- en lymfestelselaandoeningen, maagdarmselselaandoeningen en huid- en onderhuidaandoeningen.

De volgende bijwerkingen, die mogelijk of waarschijnlijk zijn gerelateerd aan de toediening van irinotecan, zijn gerapporteerd binnen een groep van 145 patiënten die werden behandeld met irinotecan in combinatietherapie met 5-FU/FA met toediening elke twee weken van de aanbevolen dosering van 180 mg/m<sup>2</sup>.

<b>Bijwerkingen gerapporteerd met irinotecan combinatietherapie (180 mg/m<sup>2</sup> tweewekelijkse schema)</b>		
<b>MedDRA Systeem/Orgaanklassen</b>	<b>Frequentie categorie</b>	<b>Voorkeursterm</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie, neutropenie, anemie
	Vaak	Febriële neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Afgenomen eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinerg syndroom
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, braken, misselijkheid
	Vaak	Buikpijn, constipatie
Onderzoeken	Zeer vaak	Transaminasen verhoogd (ASAT en ALAT), bilirubine in het bloed verhoogd, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Slijmvliesontsteking, asthenie
	Vaak	Pyrexie

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (combinatietherapie)

**Ernstige diarree** kwam voor bij 13,1 % van de patiënten die de aanbevelingen voor de behandeling van diarree volgden. Bij 3,9 % van de evalueerbare cycli werd ernstige diarree gezien.

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

**Constipatie** in verband met irinotecan en loperamide werd waargenomen bij 3,4% van de patiënten. **Neutropenie** kwam voor bij 82,5 % van de patiënten en was ernstig (aantal neutrofielen <500/ mm<sup>3</sup>) bij 9,8 %. Van de cycli die beoordeeld konden worden, kwam bij 67,3 % een aantal neutrofielen voor dat lager lag dan 1000/mm<sup>3</sup> waarvan 2,7 % een aantal lager dan 500 per mm<sup>3</sup>. Totaal herstel werd gewoonlijk binnen 7-8 dagen bereikt.

**Febriële neutropenie** werd gemeld in 3,4 % van de patiënten en in 0,9 % van de cycli.

Bij ongeveer 2 % van de patiënten traden infecties op (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 de dood.

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

**Trombocytopenie** (<100.000 /mm<sup>3</sup>) kwam voor bij 32,6% van de patiënten en 21,8% van de cycli. Ernstige trombocytopenie (<50.000/ mm<sup>3</sup>) is niet voorgekomen.

#### Acuut cholinerg syndroom

Ernstig voorbijgaand acuut cholinerg 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.

**Pyrexie zonder infectie** en zonder gelijktijdig ernstige neutropenie kwam voor bij 6,2 % van de patiënten die met combinatietherapie werden behandeld.

#### Laboratoriumtesten

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

Verhoging van amylase en/of lipase zijn zeer zelden gerapporteerd.

Hypokaliëmie en hyponatriëmie meestal gerelateerd aan diarree en braken, zijn in zeldzame gevallen gerapporteerd.

### ANDERE BIJWERKINGEN GEMELD IN KLINISCHE ONDERZOEKEN MET HET WEKELIJKSE SCHEMA VOOR IRINOTECAN

De volgende aanvullende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken met irinotecan: pijn, sepsis, anorectale aandoening, gastro-intestinale Candida-infectie, hypomagnesiëmie, huiduitslag, huidreacties, loopstoornis, verwardheid, hoofdpijn, syncope, blozen, bradycardie, urineweginfectie, borstpijn, gamma-glutamyltransferase verhoogd, extravasatie, tumorlysisyndroom, hart- en vaataandoeningen (angina pectoris, hartstilstand, myocardinfarct, myocardischemie, perifere vasculaire aandoening, vasculaire aandoening), trombo-embolische voorvallen (arteriële trombose, cerebraal infarct, cerebrovasculair accident, diepveneuze trombose, perifere embolie, longembolie, tromboflebitis, trombose en plotselinge dood) (zie rubriek 4.4).

## POST-MARKETING ONDERZOEK

Frequenties vanuit post-marketing onderzoek zijn niet bekend (kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/Orgaanklassen	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pseudomembraneuze colitis waarvan er één bacteriologisch is gedocumenteerd ( <i>Clostridium difficile</i> ) Sepsis Schimmelinfecties* Virale infecties†
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie met antilichamen tegen bloedplaatjes
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Dehydratie (door diarree en braken) Hypovolemie
Zenuwstelselaandoeningen	Voorbijgaande spraakstoornissen, in sommige gevallen werd het voorval toegeschreven aan het cholinerg syndroom dat tijdens of kort na infusie van irinotecan werd waargenomen  Paresthesie Onwillekeurige spiercontracties
Hartaandoeningen	Hypertensie (tijdens of na infusie) Cardiocirculatoir falen‡
Bloedvataandoeningen	Hypotensie‡
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Interstitiële longziekte die zich presenteert als pulmonaal infiltraat komt soms voor tijdens behandeling met irinotecan; vroege effecten zoals dyspneu zijn gemeld (zie rubriek 4.4).  Dyspneu (zie rubriek 4.4) Hikken
Maagdarmsstelselaandoeningen	Darmobstructie Ileus: gevallen van ileus zonder voorafgaande colitis zijn ook gemeld Megacolon Gastro-intestinale bloeding Colitis; in sommige gevallen werd colitis gecompliceerd door ulceratie, bloeding, ileus of infectie Tyflitis Ischemische colitis Colitis ulcerosa Symptomatisch of asymptomatisch verhoogde pancreasenzymen Darmperforatie
Lever- en galaandoeningen	Steatohepatitis Leversteatose

Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Krampen
Nier- en urinewegaandoeningen	Verslechtering van de nierfunctie en acuut nierfalen, in het algemeen bij patiënten die geïnfecteerd raken en/of met volumedepletie door ernstige gastro-intestinale toxiciteiten‡  Nierinsufficiëntie‡
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Infusieplaatsreactie
Onderzoeken	Amylase verhoogd Lipase verhoogd Hypokaliëmie Hyponatriëmie, meestal gerelateerd aan diarree en braken Transaminasen verhoogd (ASAT en ALAT) in afwezigheid van progressieve levermetastasen is zeer zelden gemeld.

\*bijv. pneumocystis jiroveci-pneumonie, bronchopulmonaire aspergillose, systemische candida.

†bijv. herpes zoster, griep, hepatitis B-reactivatie en cytomegaloviruscolitis.

‡ Zeldzame gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie of cardiocirculatoire insufficiëntie zijn waargenomen bij patiënten met episoden van dehydratie door diarree en/of braken, of sepsis.

#### 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: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Er zijn meldingen geweest van overdoseringen van maximaal ongeveer tweemaal de aanbevolen therapeutische dosering, welke fataal kunnen zijn. De meest significante bijwerkingen die werden gemeld waren ernstige neutropenie en ernstige diarree.

### Behandeling

Er is geen antidotum voor Irinotecan HCl-trihydraat Accord bekend. In gevallen van overdosering moet maximale ondersteunende behandeling worden ingesteld om dehydratie als gevolg van diarree te voorkomen en eventuele complicaties als gevolg van infecties te behandelen.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische geneesmiddelen; topo-isomerase I-remmer  
ATC-code: L01CE02

### Werkingsmechanisme

### Experimentele gegevens

Irinotecan is een semisynthetisch derivaat van camptothecine. Het is een antineoplastisch middel dat 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 enkelstrengs 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 ze 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, MA16/C adenocarcinoom van de mammae, C38 en C51 adenocarcinomen van het colon), en tegen menselijke xenotransplantaties (Co-4 adenocarcinoom van de 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 leukemieën).

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

## Klinische gegevens

### Als combinatietherapie de eerstelijnsbehandeling van metastaserend colorectaal carcinoom

#### Als combinatietherapie met folinezuur en 5-fluorouracil

Een fase III onderzoek werd uitgevoerd bij 385 nog niet eerder behandelde patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die werden behandeld met het tweewekelijkse behandelingschema (zie rubriek 4.2) of het wekelijkse behandelingschema. In het tweewekelijkse schema wordt op dag 1 de toediening van 180 mg/m<sup>2</sup> irinotecan eenmaal per twee weken gevolgd door een folinezuurinfuus (200 mg/ m<sup>2</sup> als een intraveneus infuus gedurende 2 uur) en 5-fluorouracil (400 mg/m<sup>2</sup> als een intraveneuze bolusinjectie, gevolgd door 600 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> irinotecan gevolgd door een infuus van folinezuur (500 mg/m<sup>2</sup> als een intraveneus infuus gedurende 2 uur) en vervolgens door 5-fluorouracil (2300 mg/m<sup>2</sup> als een 24-uurs intraveneus infuus) gedurende 6 weken.

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

	Combinatietherapie (n=198)		Wekelijkse doseringsschema (n=50)		Tweewekelijks doseringsschema (n=148)	
	Irinotecan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan + 5FU/FA	5FU/FA
Respons- percentage (%)	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	

5FU: 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 irinotecan in combinatie met 5FU/FA en 25,6% bij patiënten behandeld met alleen 5FU/FA. De frequentie van ernstige neutropenie (aantal neutrofielen <500/ mm<sup>3</sup>) was 5,8% bij de patiënten behandeld met irinotecan in combinatie met 5FU/FA en 2,4% bij patiënten behandeld met alleen 5FU/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 5FU/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 combinatie groep. Hoewel dit verschil niet significant was, laat dit zien dat de werkzaamheid van irinotecan in combinatietherapie kan worden bereikt zonder de kwaliteit van het leven aan te tasten.

**Als combinatietherapie met bevacizumab:**

In een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerde klinische studie werd bevacizumab in combinatie met irinotecan/5FU/FA onderzocht als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom (Studie AVF2107g). De toevoeging van bevacizumab aan de combinatie van irinotecan/5FU/FA had een statistisch significante toename van de totale overleving tot gevolg. Het klinisch voordeel, gemeten als totale overleving, werd gezien in alle vooraf-gespecificeerde patiënten subgroepen, inclusief diegenen die gedefinieerd werden door leeftijd, geslacht, performance status, locatie van oorspronkelijke tumor, aantal betrokken organen en de duur van de metastatische ziekte. Raadpleeg ook de Samenvatting van de productkenmerken voor bevacizumab. De werkzaamheidsresultaten van Studie AVF2107g worden in de tabel hieronder samengevat.

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

<sup>a</sup>5 mg/kg elke 2 weken.

<sup>b</sup>Relatief ten opzichte van controle-arm.

#### Als combinatietherapie met cetuximab:

EMR 62 202-013: In dit gerandomiseerde onderzoek bij patiënten met metastaserend colorectaal carcinoom zonder voorafgaande behandeling van metastaserende ziekte werd de combinatie van cetuximab en irinotecan plus 5-fluorouracil/folinezuur (5-FU/FA) per infuus (599 patiënten) vergeleken met dezelfde chemotherapie in de vorm van monotherapie (599 patiënten). De proportie patiënten zonder K-ras-mutatie in de tumor (wild-type) van de patiëntenpopulatie met beoordeelbare K-ras-status bedroeg 64%.

De werkzaamheidsgegevens uit dit onderzoek zijn in de onderstaande tabel samengevat:

Variabele/statistiek	Totale populatie		Populatie K-ras wild-type	
	Cetuximab plus FOLFIRI (n=599)	FOLFIRI (n=599)	Cetuximab plus FOLFIRI (n=172)	FOLFIRI (n=176)
<b>ORR</b>				
% (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	
<b>PFS</b>				
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 5-FU/FA per infuus, ORR = objectieve responspercentage (objective response rate / patiënten met complete of partiële respons), PFS = progressievrije overleving (progression-free survival)

### Als combinatietherapie met capecitabine

Gegevens uit een gerandomiseerd, gecontroleerd fase III- onderzoek (CAIRO) ondersteunen het gebruik van capecitabine met een startdoserings van 1000 mg/m<sup>2</sup> gedurende 2 weken om de 3 weken in combinatie met irinotecan als eerstelijnsbehandeling van patiënten met metastaserend colorectaal carcinoom. 820 patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel sequentiële behandeling (n=410) of combinatietherapie (n=410). Sequentiële behandeling bestond uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags gedurende 14 dagen), tweedelijnsbehandeling met irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> op dag 1) en derdelijnscombinatietherapie van capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags gedurende 14 dagen) met oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> op dag 1). Combinatietherapie bestond uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags gedurende 14 dagen) in combinatie met irinotecan (250 mg/m<sup>2</sup> op dag 1) (XELIRI) en tweedelijnsbehandeling met capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags gedurende 14 dagen) plus oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> op dag 1). Alle behandelingscycli werden toegediend met een interval van 3 weken. Bij de eerstelijnsbehandeling was de mediane progressievrije overleving in de intention-to-treatpopulatie 5,8 maanden (95% BI, 5,1 - 6,2 maanden) voor capecitabinemonotherapie en 7,8 maanden (95% BI, 7,0-8,3 maanden) voor XELIRI (p=0,0002).

Gegevens uit een interimanalyse van een multicentrisch, gerandomiseerd, gecontroleerd fase II onderzoek (AIO KRK 0604) ondersteunen het gebruik van capecitabine met een startdoserings van 800 mg/m<sup>2</sup> gedurende 2 weken elke 3 weken in combinatie met irinotecan en bevacizumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met metastaserend colorectaal carcinoom. 115 Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met capecitabine in combinatie met irinotecan (XELIRI) en bevacizumab: capecitabine (800 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 7 dagen), irinotecan (200 mg/m<sup>2</sup> als een infuus met een inlooptijd van 30 minuten op dag 1 elke 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een infuus met een inlooptijd van 30 tot 90 minuten op dag 1 elke 3 weken); in totaal 118 patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met capecitabine in combinatie met oxaliplatine plus bevacizumab: capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 7 dagen), oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> als een infuus met een inlooptijd van 2 uur op dag 1 elke 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een infuus met een inlooptijd van 30 tot 90 minuten op dag 1 elke 3 weken). Progressievrije overleving na 6 maanden in de intention-to-treatpopulatie was 80% (XELIRI plus bevacizumab) versus 74% (XELOX

plus bevacizumab). Het totale responspercentage (complete respons plus partiële respons) was 45% (XELOX plus bevacizumab) versus 47% (XELIRI plus bevacizumab).

**Als monotherapie voor de tweedelijnsbehandeling van metastaserend colorectaal carcinoom:**

Klinische fase II/III onderzoeken werden uitgevoerd bij meer dan 980 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom volgens het driewekelijkse schema, bij wie voorafgaande therapie met 5FU faalde. De effectiviteit werd geëvalueerd bij 765 patiënten met een gedocumenteerde progressie tijdens 5FU-behandeling bij toelating tot het onderzoek.

	<b>Fase III</b>					
	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 onderzoeken, uitgevoerd bij 455 patiënten met het driewekelijkse doseringsschema was de progressievrije overleving na 6 maanden 30% en de mediane overleving 9 maanden. De mediane tijd tot progressie was 18 weken.

Bovendien zijn niet-vergelijkende fase II studies uitgevoerd bij 304 patiënten behandeld volgens het wekelijkse doseringsschema met een dosis van 125 mg/m<sup>2</sup> toegediend als intraveneuze infusie in 90 minuten gedurende 4 opeenvolgende weken, gevolgd door 2 weken rust. In deze studies was de mediane tijd tot progressie 17 weken en de mediane overleving 10 maanden. Bij 193 patiënten behandeld volgens het wekelijkse doseringsschema met een begindosering van 125 mg/m<sup>2</sup> was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van het driewekelijks doseringsschema. De mediane tijd die verliep tot het moment waarop de eerste vloeibaar-dunne ontlasting ontstond was 11 dagen.

**In combinatie met cetuximab na falen van irinotecan-bevattende cytotoxische therapie:**

De werkzaamheid van cetuximab in combinatie met irinotecan werd in 2 klinische studies onderzocht. In totaal 356 patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met EGFR-expressie bij wie recent de cytotoxische behandeling met irinotecan faalde en met een Karnofsky-score van minimaal 60, maar van wie de meerderheid een Karnofsky-score van ≥ 80 hadden, ontvingen de gecombineerde behandeling.

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

IMCL CP02-9923: Deze open-label studie met één arm onderzocht de combinatietherapie bij 138 patiënten.

De gegevens met betrekking tot de werkzaamheid die uit deze studies voortkwamen worden hieronder samengevat:

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
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

BI = betrouwbaarheidsinterval, DCR = disease control rate (patiënten met complete respons, gedeeltelijke respons, of stabiele ziekte gedurende ten minste 6 weken), ORR = objectieve responspercentage (objective response rate / patiënten met complete respons of gedeeltelijke respons), OS = totale overleving (overall survival time), PFS = progressievrije overleving (progression-free survival)

De werkzaamheid van de combinatie van cetuximab met irinotecan was hoger dan die van cetuximab monotherapie met betrekking tot de objectieve responspercentage (ORR), het percentage patiënten met complete respons, gedeeltelijke respons, of stabiele ziekte gedurende ten minste 6 weken (DCR) en progressievrije overleving (PFS). In het gerandomiseerde onderzoek werd geen effect op de algehele overleving aangetoond (Hazard ratio 0,91; p=0,48)

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De gemiddelde piekconcentraties in het plasma van irinotecan en SN-38, die bereikt werden aan het eind van de infusie met de aanbevolen dosis van 350 mg/m<sup>2</sup>, waren respectievelijk 7,7 µg/ml en 56 ng/ml, met gemiddelde waarden van de oppervlakte onder de curve (AUC) van 34 µg.h/ml en 451 ng.h/ml. Een grote interindividuele variatie in farmacokinetische parameters wordt over het algemeen bij SN-38 aangetroffen.

### Distributie

In het fase I-onderzoek onder 60 patiënten die driewekelijks gedurende 30 minuten 100 tot 750 mg/m<sup>2</sup> per intraveneus infuus toegediend kregen, was het distributievolume bij steady-state (V<sub>ss</sub>) 157 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* was de plasma-eiwitbinding van irinotecan en SN-38 respectievelijk ongeveer 65 % en 95 %.

## Biotransformatie

ADME studies met irinotecan, gemerkt met C<sup>14</sup>, hebben aangetoond dat meer dan 50 % van de intraveneus toegediende dosis onveranderd wordt uitgescheiden, waarvan 33 % met de faeces voornamelijk via de gal en 22 % met de urine.

Twee metabole wegen komen elk overeen met 12% van de dosis:

- hydrolyse door carboxylesterase tot de actieve metaboliet SN-38. SN-38 wordt voornamelijk geëlimineerd door glucuronidatie en verder door de gal- en nieruitscheiding (minder dan 0,5 % van de irinotecan dosis). Het SN-38-glucuronide wordt vervolgens waarschijnlijk gehydrolyseerd in de darm.
- oxidatie door Cytochroom-P450-3A-enzymen resulterend in een opening van de buitenste piperidine-ring met vorming van een APC (aminopentaanzuur derivaat) en een NPC (primaire aminoderivaat) (zie rubriek 4.5).

Irinotecan in ongewijzigde vorm is de voornaamste vorm in het plasma, gevolgd door APC, de glucuronverbinding van SN-38 en SN-38. Alleen SN-38 heeft een significante cytotoxische werking.

## Eliminatie

In een fase I-onderzoek onder 60 patiënten die driewekelijks gedurende 30 minuten 100 tot 750 mg/m<sup>2</sup> per intraveneus infuus toegediend kregen, vertoonde irinotecan een bi- of trifasisch eliminatieprofiel. De gemiddelde plasmaklaring was 15 l/h/m<sup>2</sup>. De gemiddelde halfwaardetijd in het plasma in de eerste fase van het trifasische model was 12 minuten, de tweede fase was 2,5 uur, en de halfwaardetijd in de laatste fase was 14,2 uur. SN-38 vertoonde een bifasisch eliminatieprofiel met een gemiddelde halfwaardetijd in de laatste fase van 13,8 uur.

De irinotecanklaring daalt met ongeveer 40 % bij patiënten met een bilirubinegehalte tussen 1,5 en 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde. Bij deze patiënten geeft een dosis van 200 mg/m<sup>2</sup> irinotecan plasmaconcentraties die overeenkomen met deze die vastgesteld worden na een dosis van 350 mg/m<sup>2</sup> bij kankerpatiënten met een normale leverfunctie.

## Lineariteit/non-lineariteit

Een farmacokinetische populatie-analyse met irinotecan werd uitgevoerd bij 148 patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker, die behandeld werden volgens diverse toedieningsschema's en met verschillende dosissen in fase II-studies. De farmacokinetische parameters die geschat werden met een driecompartimentenmodel, waren gelijkaardig aan die welke vastgesteld werden tijdens de fase I-studies. Uit alle studies bleek dat de blootstelling aan irinotecan (CPT-11) en SN-38 proportioneel stijgt met de toegediende dosis CPT-11; de farmacokinetiek van CPT-11 en van SN-38 is onafhankelijk van het aantal voorafgaande cycli en van het toedieningsschema.

## Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De intensiteit van de belangrijkste toxische effecten van Irinotecan HCl-trihydraat Accord (b.v. neutropenie en diarree) houden verband met blootstelling (AUC) aan de 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

Urinedifosfaatglucuronosyltransferase 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 variëteit in metabole capaciteit tussen personen tot gevolg heeft. De best

gekaracteriseerde variaties van het UGT1A1-gen zijn UGT1A1\*28 en UGT1A1\*6. Deze varianten en andere congenitale deficiënties in de expressie van UGT1A1 (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 UGT1A1\*28- of \*6-varianten), hebben een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen zoals neutropenie en diarree na behandeling met irinotecan, als gevolg van accumulatie van SN-38. Gegevens uit meerdere meta-analyses laten zien dat het risico hoger is voor patiënten die irinotecan in doses >180 mg/m<sup>2</sup> krijgen (zie rubriek 4.4).

Om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, kan UGT1A1-genotypering gebruikt worden. Homozygoot UGT1A1\*28 komt voor met een frequentie van 8-20% in de Europese, Afrikaanse, Nabij-Oosterse en Latijns-Amerikaanse populatie. De \*6-variant is vrijwel afwezig in deze populaties. In de Oost-Aziatische populatie is de frequentie van \*28/\*28 ongeveer 1-4%, 3-8% voor \*6/\*28 en 2-6% voor \*6/\*6. In de Centraal- en Zuid-Aziatische populatie is de frequentie van \*28/\*28 circa 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 met 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/m<sup>2</sup> (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 laattijdige diarree gemeld met atrofie en haardnecrose van de intestinale mucosa. Bij de hond werd ook alopecia gezien.

De ernst van deze effecten was dosisafhankelijk, en reversibel.

#### Voortplanting

Irinotecan was in doses lager dan de menselijke therapeutische doses teratogeen bij ratten en konijnen. Bij de jongen van behandelde ratten met externe afwijkingen werd een verminderde vruchtbaarheid waargenomen. Dit werd niet gezien bij morfologisch normale jongen. Bij drachtige ratten werd een afname van het placentagewicht gezien en bij de nakomelingen een verminderde foetale levensvatbaarheid en meer gedragsafwijkingen.

## 6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E420)

Melkzuur

Natriumhydroxide (om de pH te corrigeren)

Zoutzuur (om de pH te corrigeren)

Water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid



Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6 zie ook rubriek 4.2.).

### **6.3. Houdbaarheid**

De houdbaarheid van de ongeopende injectieflacons is 3 jaar.

Irinotecanconcentraat is tot 28 dagen fysisch en chemisch stabiel met infuusoplossingen (0,9% (w/v) natriumchloride-oplossing en 5% (w/v) glucose-oplossing) wanneer de oplossing wordt bewaard in LDPE- of PVC-containers bij 5°C of bij 25°C en wordt beschermd tegen licht. Indien blootgesteld aan licht, is een fysisch-chemische stabiliteit van maximaal 3 dagen aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid maximaal 24 uur bij 2-8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Voor 2 ml

Concentraat voor oplossing voor infusie zit in een amberkleurige glazen injectieflacon (type I) van 5 ml, afgesloten met een grijze chloorbutylrubberen stop en een oranje aluminium krimpdop.

Voor 5 ml

Concentraat voor oplossing voor infusie zit in een amberkleurige glazen injectieflacon (type I) van 5 ml, afgesloten met een grijze chloorbutylrubberen stop en een rode aluminium krimpdop.

Voor 15 ml

Concentraat voor oplossing voor infusie zit in een amberkleurige glazen injectieflacon (type I) van 20 ml, afgesloten met een grijze chloorbutylrubberen stop en een oranje aluminium krimpdop.

Voor 25 ml

Concentraat voor oplossing voor infusie zit in een amberkleurige glazen injectieflacon (type I) van 30 ml, afgesloten met een grijze chloorbutylrubberen stop en een oranje aluminium krimpdop.

Voor 50 ml

Concentraat voor oplossing voor infusie zit in een amberkleurige injectieflacon (type USP-I) van 50 ml, afgesloten met een grijze Westar-siliconenrubberen stop en een oranje aluminium krimpdop.

Verpakkingsgroottes:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering**

Net zoals andere antineoplastica moet Irinotecan HCl-trihydraat Accord met de nodige voorzichtigheid worden bereid en gehanteerd. Een beschermende ruimte dient te worden gebruikt en , beschermingshandschoenen en -jas dienen gedragen te worden. Als er geen beschermende ruimte beschikbaar is, dient een mondmasker en veiligheidsbril te worden gebruikt.

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

### **Bereiding van de intraveneuze infusie voor toediening:**

Zoals met alle geneesmiddelen die per injectie kunnen worden toegediend het geval is, dient de irinotecan-oplossing onder aseptische omstandigheden te worden bereid (zie rubriek 6.3).

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

Zuig de vereiste hoeveelheid irinotecan-concentraat aseptisch op uit de injectieflacon 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 oplossing voor infusie dient daarna grondig gemengd te worden door deze met de hand te roteren.

### **Verwijdering:**

Uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische stoffen.

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

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

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Irinotecan HCl-trihydraat Accord 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie - RVG 117260

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 augustus 2016

Datum van laatste verlenging: 17 mei 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.8 en 5.1: 31 oktober 2023.