

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irinotecan HCl-3-water Koanaa 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.

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: sorbitol (45 mg per milliliter concentraat voor oplossing voor infusie).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Een lichtgele, heldere waterige oplossing, vrij van zichtbare deeltjes. pH 3,0-3,8.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Irinotecan 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

Irinotecan is geïndiceerd voor volwassenen. Irinotecan oplossing voor infusie wordt geïnfundeed in een perifere of centrale vene.

Aanbevolen dosering:

Bij monotherapie (bij eerder behandelde patiënten):

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

Bij combinatietherapie (bij nog niet eerder behandelde patiënten):

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

- Irinotecan met 5FU/FA in een tweewekelijks schema.

De aanbevolen dosering van irinotecan 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.

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 mag worden toegediend na voldoende herstel van alle bijwerkingen tot graad 0 of 1 van 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 irinotecan, 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 doseringsreductie van 15 tot 20% te worden toegepast voor irinotecan en/of 5FU indien van toepassing:

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

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

Voor patiënten van 65 jaar en ouder wordt voor een combinatie met capecitabine een verlaging van de aanvangsdosering capecitabine tot tweemaal daags 800 mg/m² aanbevolen, in overeenstemming met de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine. Raadpleeg ook de aanbevelingen voor het aanpassen van de dosering in combinatieschema's die in de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine staan beschreven.

Duur van de behandeling:

Behandeling met irinotecan 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 ≤ 2 dienen bilirubinespiegels (tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)) de startdosering van irinotecan 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 hematotoxiciteit derhalve verhoogd. Daarom moet bij deze patiënten wekelijks het volledige bloedbeeld worden bepaald.

- Bij patiënten met een bilirubinegehalte tot 1,5 maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN), is de aanbevolen dosering irinotecan 350 mg/m²,
- Bij patiënten met een bilirubinegehalte van 1,5 tot 3 maal de ULN is de aanbevolen dosering van irinotecan 200 mg/m²;
- Patiënten met een bilirubinegehalte van meer dan 3 maal de ULN dienen niet met irinotecan 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 als combinatietherapie.

Patiënten met een verminderde nierfunctie:

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

Ouderen:

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

Pediatrie patiënten:

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

Wijze van toediening

Het concentraat dient vóór toediening te worden verdund.

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

- Chronische darmontsteking en/of darmobstructie (zie rubriek 4.4).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Borstvoeding (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Bilirubinegehalte > 3 maal de ULN (zie rubriek 4.4).
- Ernstige beenmergfunctiestoornis.
- 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 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 effecten mag irinotecan 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 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 hoge vochtinname bij de eerste manifestatie van vertraagde diarree). Voor deze patiënten wordt strikt toezicht in het ziekenhuis aanbevolen.

Wanneer irinotecan als monotherapie wordt gebruikt, wordt het gewoonlijk voorgeschreven volgens het driewekelijks doseringsschema. Een wekelijks doseringsschema (zie rubriek 5) kan echter worden overwogen voor patiënten bij wie een intensievere controle nodig is of met een verhoogd risico op ernstige neutropenie.

Late (vertraagde) diarree

Patiënten moeten erop worden gewezen dat er een risico bestaat van vertraagde diarree; dit kan meer dan 24 uur na de toediening van irinotecan 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 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 anti-diarroïcum worden gestart. Dit geneesmiddel tegen diarree wordt voorgeschreven door de afdeling waar irinotecan 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 wordt toegediend op de hoogte stellen wanneer/als er diarree optreedt.

Het anti-diarroïcum 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 cellen/mm³).

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 vertraagde diarree optrad.

Bij patiënten die ernstige diarree hadden, wordt een lagere dosering 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 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 ≤ 1,000 cellen/mm³) dient met spoed in het ziekenhuis met intraveneuze breedspectrumantibiotica 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 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 UGT1A1*28- of *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 er geen precieze dosisverlaging van de startdosis is vastgesteld, dient een verlaagde startdosis irinotecan te worden overwogen voor patiënten die UGT1A1-slechte metaboliseerders zijn, vooral patiënten die doses > 180 mg/m² krijgen toegediend of kwetsbare patiënten. Bij deze patiëntenpopulatie moet rekening worden gehouden met toepasselijke klinische richtlijnen voor dosisaanbevelingen. De daaropvolgende doses kunnen worden verhoogd op basis van de individuele tolerantie van de patiënt voor de behandeling.

UGT1A1-genotypering kan worden gebruikt om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, maar het klinische nut van genotypering vóór de behandeling is onzeker, aangezien UGT1A1-polymorfisme niet alle toxiciteit verklaart die wordt waargenomen bij behandeling met irinotecan (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. Irinotecan mag niet toegediend worden bij 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. Misselijkheid en braken zijn vaak gemeld. Patiënten die last hebben van braken tijdens vertraagde 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 zoals zweten, buikkramp, 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 profylactische toepassing van atropinesulfaat aanbevolen.

Respiratoire problemen

Interstitiële longaandoeningen die zich presenteren als pulmonale infiltraten, 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 het gebruik van 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 dosering irinotecan bij deze groep zorgvuldig te worden bepaald (zie rubriek 4.2).

Chronische darmontsteking en/of darmobstructie

Deze patiënten mogen niet met irinotecan worden behandeld totdat de darmobstructie is opgeheven (zie rubriek 4.3).

Nierfunctie

Toenames in de hoeveelheid 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. Nierfunctiestoornis ten gevolge van tumorlysisyndroom 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 (bijvoorbeeld >25% van het beenmerg bestraald en binnen 6 weken voorafgaand aan de behandeling met irinotecan) met voorzichtigheid te behandelen. Aanpassing van de dosering 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 (bijvoorbeeld 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.

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 (bijvoorbeeld ketoconazol) of inductoren van CYP3A4 (bijvoorbeeld 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 duurt (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hulpstoffen

Dit middel bevat sorbitol. Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die sorbitol (of fructose) bevatten en de inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructoseintolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosering, 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 kleine farmacokinetische studie (n=5), waarbij irinotecan 350 mg/m² 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% gezien. Derhalve dient sint-janskruid niet gelijktijdig met irinotecan toegediend te 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 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):

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 dat zorgvuldig overwogen dient te worden

Immunodepressiva: (bijv. 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 metaboliet 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 borstvoedingAnticonceptie

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 metaboliet 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 rubrieken 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 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 heeft 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 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 vaakst voorkomende ($\geq 1/10$), dosisbeperkende bijwerkingen van irinotecan zijn vertraagde diarree (later dan 24 uur na toediening optredend) en bloedaandoeningen, waaronder neutropenie, anemie en trombocytopenie.

Neutropenie is een dosislimiterend toxisch effect. 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 cholinerg syndroom waargenomen.

De belangrijkste symptomen werden gedefinieerd als vroegtijdige diarree en diverse andere symptomen zoals buikpijn, zweten, mirose 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/m² als monotherapie. 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 ($< 1/10.000$).

Bijwerkingen gerapporteerd met irinotecan monotherapie (350 mg/m² driewekelijks schema)		
MedDRA Systeem/ Orgaanklassen	Frequentiecategorie	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie, anemie
	Vaak	Trombocytopenie, febriele Neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Afgenomen eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinerg syndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, braken, misselijkheid, buikpijn
	Vaak	Verstopping
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zeer vaak	Alopecia (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Slijmvliesontsteking, koorts, asthenie

Onderzoeken	Vaak	Creatinine in het bloed verhoogd, transaminasen verhoogd (ASAT en ALAT), verhoogd bilirubine in het bloed, 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.

Obstipatie werd gezien bij minder dan 10% van de patiënten

Neutropenie kwam voor bij 78,7% van de patiënten en was ernstig (aantal neutrofielen <500 cellen/mm³) 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 cellen/mm³ waarvan 7,6% een aantal lager dan 500 cellen/mm³.

Volledig herstel werd gewoonlijk op dag 22 bereikt.

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

Infecties traden bij 10,3% van de patiënten traden perioden met infectie 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/mm³) kwam voor bij 7,4% van de patiënten en 1,8% van de cycli waarvan 0,9% met een aantal bloedplaatjes < 50.000 cellen/mm³ 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.

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

Laboratoriumtesten

Voorbijgaande en milde 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 milde 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 acne-achtige huiduitslag 88%). Zie voor informatie over bijwerkingen van irinotecan in combinatie met cetuximab ook de respectievelijke samenvattingen 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, cardiale ischemie/myocardinfarct; *Vaak, graad 3- en 4-bijwerkingen*: febriële 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 behandelingschema 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, maagdarmsstelselaandoeningen 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/m²

Bijwerkingen gerapporteerd met irinotecan monotherapie (350 mg/m² driewekelijkse schema)		
MedDRA Systeem/ Orgaanklassen	Frequentie categorie	Voorkeursterm
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, Verstopping
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zeer vaak	Alopecia (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Slijmvliesontsteking, asthenie
	Vaak	Pyrexie
Onderzoeken	Zeer vaak	transaminasen verhoogd (ASAT en ALAT), verhoogd bilirubine in het bloed, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd

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).

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

Neutropenie kwam voor bij 82,5 % van de patiënten en was ernstig (aantal neutrofielen <500 cellen/mm³) bij 9,8 % van de patiënten. Van de cycli die beoordeeld konden worden, kwam bij 67,3 % een aantal neutrofielen voor dat lager lag dan 1000 cellen/mm³ waarvan 2,7 % een aantal lager dan 500 cellen/mm³. Totaal herstel werd gewoonlijk binnen 7-8 dagen bereikt.

Neutropenie met koorts werd gemeld in 3,4 % van de patiënten en in 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 de dood.

Anemie werd gemeld in 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 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.

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

Laboratoriumtesten

Voorbijgaande verhogingen in de serumspiegel (graad 1 en 2) van serumglutamaatpyruvaattransaminase (SGPT), serumglutamaatoxaalacetaattransaminase (SGOT), alkalische fosfatase of bilirubine, werden waargenomen bij respectievelijk 15%, 11%, 11% en 10% van de patiënten, in afwezigheid van progressieve levermetastasen. Verhogingen van graad 3 werden tijdelijk waargenomen bij respectievelijk 0 %, 0%, 0 % en 1 % van de patiënten. Verhogingen van graad 4 werden 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 GERAPPORTEERD IN KLINISCHE STUDIES MET HET WEKELIJKSE IRINOTECAN BEHANDELSSCHEMA

De volgende additionele bijwerkingen zijn gerapporteerd in klinische studies met irinotecan: pijn, sepsis, anorectale aandoening, GI moniliase, hypomagnesemie, huiduitslag, tekenen op de huid, abnormale gang, verwarring, hoofdpijn, syncope, blozen, bradycardie, urineweginfectie, pijnlijke borsten, verhoogde gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT), extravasatie, tumorlysisyndroom, cardiovasculaire aandoeningen (angina pectoris, hartstilstand, myocardinfarct, myocardischemie, perifere vasculaire aandoening, vasculaire aandoening) en trombo-embolische voorvallen (arteriële trombose, herseninfarct, beroerte, diepe veneuze trombose, perifere embolie, longembolie, tromboflebitis, trombose en plotse dood). (zie rubriek 4.4).

POST-MARKETING SURVEILLANCE

De frequenties uit post-marketing surveillance zijn niet bekend (kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomembraneuze colitis waarvan er één bacteriologisch is onderbouwd (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepsis • Schimmelinfecties^a • Virale infecties^b
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocytopenie met antiplaatjesantilichamen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Dehydratie (door diarree en braken) • Hypovolemie
Immuunsysteemaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Overgevoeligheid • Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Spraakstoornissen over het algemeen voorbijgaand van aard, in sommige gevallen werd het voorval geweten aan het cholinergisch syndroom dat tijdens of kort na infusie met irinotecan werd waargenomen • Paresthesie • Onwillekeurige spiercontracties
Hartaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertensie (tijdens of na infusie) • Circulatoir falen*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitiële longziekte, zich presenterend als longinfiltraten, komt soms voor tijdens irinotecantherapie. Vroege effecten zoals dyspneu zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.4) • Dyspneu (zie rubriek 4.4) • De Hik
Maagdarmstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Darmobstructie • Ileus: gevallen van ileus zonder voorafgaande colitis zijn ook gerapporteerd • Megacolon • Maagdarmhemorragie • Colitis: in sommige gevallen was colitis verergerd door zweren, bloeding, ileus of infectie • Tyflitis • Ischemische colitis

	<ul style="list-style-type: none"> • Ulceratieve colitis • Symptomatisch of asymptomatisch verhoogde pancreasenzymen • Darmperforatie
Lever- en galaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatische steatose • Steatohepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Huidreacties
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Infusieplaatsreacties
Onderzoeken	<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogd amylase • Verhoogd lipase • Hypokaliëmie • Hyponatriëmie, meestal gerelateerd aan diarree en braken • Verhogingen in serumspiegels van transaminases (bijvoorbeeld ASAT en ALAT) in afwezigheid van progressieve levermetastase zijn zeer zelden gerapporteerd
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Krampen
Nier- en urinewegaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Verslechtering van de nieren en acuut nierfalen; over het algemeen bij patiënten die geïnfecteerd zijn en/of een verminderd volume hebben door ernstige maagdarminfecties* • Nierinsufficiëntie*
Bloedvataandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie*
<p>* Soms zijn gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie of cardiocirculair falen waargenomen bij patiënten die perioden doormaakten van dehydratie die verband houden met diarree en/of braken of sepsis.</p> <p>a. bijv. pneumocystis jiroveci-pneumonie, bronchopulmonaire aspergillose, systemische candida.</p> <p>b. bijv. herpes zoster, griep, hepatitis B-reactivatie, cytomegaloviruscolitis.</p>	

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: 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.

Behandelbeleid

Er is geen antidotum voor Irinotecan 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: cytostatische topo-isomerase-I-remmers, 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/m² irinotecan eenmaal per twee weken gevolgd door een folinezuurinfuus (200 mg/m² als een intraveneus infuus gedurende 2 uur) en 5-fluorouracil (400 mg/m² als een 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 en behandelingschema's toegediend. In het wekelijkse schema wordt de toediening van 80 mg/m² irinotecan gevolgd door een infuus van folinezuur (500 mg/m² als een intraveneus infuus gedurende 2 uur) en vervolgens door 5-fluorouracil (2300 mg/m² 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 werkzaamheid van irinotecan geëvalueerd bij 198 behandelde patiënten:

	Combinatietherapie (n=198)		Wekelijks doseringsschema (n=50)		Tweewekelijks doseringsschema (n=148)	
	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA
Respons-percentag (%)	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	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7

progressie (maanden)						
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 cellen/mm³) 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.

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotecan/5FU/FA + placebo	Arm 2 Irinotecan/5FU/FA + Avastin ^a
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 ^b		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

^a 5 mg/kg elke 2 weken.

^b 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)
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 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 startdosering van 1000 mg/m² gedurende 2 weken om de 3 weken in combinatie met irinotecan als eerstelijnsbehandeling van patiënten met metastaserend colorectaal carcinoom. Achthonderdtwintig (820) patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel sequentiële behandeling (n=410) of combinatietherapie (n=410). Sequentiële behandeling bestond uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1250 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen), tweedelijnsbehandeling met irinotecan (350 mg/m² op dag 1) en derdelijnscombinatietherapie van capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) met oxaliplatine (130 mg/m² op dag

1). Combinatietherapie bestond uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) in combinatie met irinotecan (250 mg/m² op dag 1) (XELIRI) en tweedelijnsbehandeling met capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) plus oxaliplatine (130 mg/m² 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 startdosering van 800 mg/m² gedurende 2 weken elke 3 weken in combinatie met irinotecan en bevacizumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met metastaserend colorectaal carcinoom. Honderdvijftien (115) Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met capecitabine in combinatie met irinotecan (XELIRI) en bevacizumab: capecitabine (800 mg/m² tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 7 dagen), irinotecan (200 mg/m² als een infuus met een looptijd van 30 minuten op dag 1 elke 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een infuus met een looptijd 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/m² tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 7 dagen), oxaliplatine (130 mg/m² als een infuus met een looptijd van 2 uur op dag 1 elke 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een infuus met een looptijd 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 werkzaamheid van irinotecan werd geëvalueerd bij 765 patiënten met een gedocumenteerde progressie tijdens 5FU-behandeling bij toelating tot 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 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/m² 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/m² was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van het driewekelijkse 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	Mediaa n	95% BI	Mediaa n	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

Aan het eind van de infusie met de aanbevolen dosis van 350 mg/m², waren respectievelijk 7,7 microg/ml en 56 ng/ml, met gemiddelde waarden van de oppervlakte onder de curve (AUC) van 34 microg.h/ml en 451 ng.h/ml. Een grote interindividuele variatie in farmacokinetische parameters wordt over 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 irinotecan, gemerkt met C14, 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.
- Oxidaties afhankelijk van Cytochroom-P450-3A-enzymen resulterend in een opening van de buitenste piperidine-ring met vorming van een APC (aminopentaanzuur derivaat) en een NPC (primaire aminederivaat) (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 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/u/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 terminale fase was de halfwaardetijd 14,2 uur. SN-38 vertoonde een bifasisch eliminatieprofiel met een gemiddelde terminale eliminatie halfwaardetijd van 13,8 uur.

De irinotecanklaring is met ongeveer 40 % verlaagd bij patiënten met een bilirubinegehalte tussen 1,5 en 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde. Bij deze patiënten geeft een dosering van 200 mg/m² irinotecan plasmaconcentraties die overeenkomen met deze die vastgesteld worden na een dosis van 350 mg/m² bij kankerpatiënten met een normale leverfunctie.

Lineariteit/non-lineariteit

Een farmacokinetische populatie-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-onderzoeken. Farmacokinetische parameters, berekend met een drie-compartimenten-model, kwamen overeen met de waarden zoals gevonden in fase I-onderzoeken. Alle onderzoeken 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

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 grote variëteit in metabole capaciteit tussen personen tot gevolg heeft. De best gekarakteriseerde genetische varianten van UGT1A1 zijn UGT1A1*28 en UGT1A1*6. Deze varianten en andere aangeboren tekortkomingen in UGT1A1-expressie (zoals het syndroom van Gilbert en Crigler-Najjar) zijn geassocieerd met 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 toediening van irinotecan, als gevolg van SN-38-accumulatie. Volgens gegevens uit verschillende meta-analyses is het risico hoger voor patiënten die doses > 180 mg/m² irinotecan krijgen (zie rubriek 4.4).

Om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, kan UGT1A1-genotypering worden gebruikt. Homozygoot UGT1A1*28 komt voor met een frequentie van 8-20% in de Europese, Afrikaanse, Nabije Oosten en Latino bevolking. De *6 variant is bijna afwezig in deze populaties. In de Oost-Aziatische bevolking 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 bevolking is 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 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 dosering van 150 mg/m² (wat minder dan de helft van de aanbevolen dosering 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 vertraagde 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 doseringen lager dan de menselijke therapeutische doseringen 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 (E270)

Natriumhydroxide (E524) (om de pH te corrigeren)

Zoutzuur (E507) (om de pH te corrigeren)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend.

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

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van de ongeopende injectieflacons is 2 jaar.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit na verdunning van de concentraat is aangetoond gedurende 28 dagen, wanneer de oplossing wordt bewaard in LDPE- of PVC-containers tussen bij 2°C en bij 30°C en wordt beschermd tegen licht. Indien blootgesteld aan licht, is een fysisch-chemische stabiliteit van tot 3 dagen aangetoond.

Vanuit microbiologisch gezien dient het product meteen na verdunning gebruikt te worden. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaartijden- en condities tot aan het gebruik bij de gebruiker und Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 25°C, tenzij de verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

40 mg/2 ml

Type-I-flint amberkleurige glazen fles, met een rubberen stop (broombutylomniflex plus filmomhulde rubberen stop) en verzegeld met een donkerblauwe aluminium flip-off afdichting.

100 mg/5 ml

Type-I-flint amberkleurige glazen fles, met een rubberen stop (broombutylomniflex plus gecoate rubberen stop) en verzegeld met een lichtblauwe aluminium flip-off afdichting.

300 mg/15 ml

Type-I-flint amberkleurige glazen fles, met een rubberen stop (broombutylomniflex plus gecoate rubberen stop) en verzegeld met een donkerblauwe aluminium flip-off afdichting.

500 mg/25 ml

Type-I- amberkleurige glazen fles, met een rubberen stop (broombutylomniflex plus gecoate rubberen stop) en verzegeld met een donkerblauwe aluminium flip-off afdichting.

Verpakkingsgrootten:

40 mg/2 ml: 1 injectieflacon, 5 injectieflacons, 10 injectieflacons

100 mg/5 ml: 1 injectieflacon, 5 injectieflacons, 10 injectieflacons

300 mg/15 ml: 1 injectieflacon

500 mg/25 ml: 1 injectieflacon

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Net zoals andere antineoplastische stoffen moet Irinotecan HCl-3-water Koanaa voorzichtig bereid en gehanteerd worden. Het gebruik van een bril, masker en handschoenen is noodzakelijk.

Indien de oplossing of infusieoplossing Irinotecan HCl-3-water Koanaa in contact komt met de huid, was dan de huid onmiddellijk en grondig met water en zeep. Indien de oplossing of infusieoplossing Irinotecan HCl-3-water Koanaa in contact komt met slijmvliesmembranen, spoel dan onmiddellijk met water.

Bereiding voor toediening met een intraveneus infuus:

Net zoals elk ander injecteerbaar geneesmiddel dient de Irinotecan HCl-3-water Koanaa oplossing op aseptische wijze bereid te worden (zie rubriek 6.3).

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

Zuig de vereiste hoeveelheid Irinotecan HCl-3-water Koanaa oplossing aseptisch op uit de injectieflacon met een gekalibreerde injectiespuit en injecteer in een infuuszak of -fles van 250 ml die een 0,9% natriumchlorideoplossing of een 5% glucoseoplossing bevat. De oplossing voor infusie dient daarna grondig gemengd te worden door deze met de hand te roteren.

Vernietiging:

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

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

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4° 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanje

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

Irinotecan HCl-3-water Koanaa 20 mg/ml RVG 119107

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 september 2017.

Datum hernieuwing van de vergunning: 6 januari 2022.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 12 mei 2025.