

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irinotecan Glenmark 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml concentraat bevat 20 mg irinotecan hydrochloride trihydraat overeenkomend met 17,33 mg irinotecan.

Een injectieflacon van 2 ml bevat 40 mg irinotecan hydrochloride trihydraat overeenkomend met 34,66 mg irinotecan.

Een injectieflacon van 5 ml bevat 100 mg irinotecan hydrochloride trihydraat overeenkomend met 86,65 mg irinotecan.

Een injectieflacon van 15 ml bevat 300 mg irinotecan hydrochloride trihydraat overeenkomend met 259,95 mg irinotecan.

Een injectieflacon van 25 ml bevat 500 mg irinotecan hydrochloride trihydraat overeenkomend met 433,25 mg irinotecan.

Hulpstoffen met bekend effect: sorbitol

Irinotecan Glenmark 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie bevat 90 mg sorbitol (E420) in 2 ml oplossing, overeenkomend met 90 mg/2 ml, 225 mg sorbitol (E420) in 5 ml oplossing, overeenkomend met 225 mg/5 ml, 675 mg sorbitol (E420) in 15 ml oplossing, overeenkomend met 675 mg/15 ml, 1125 mg sorbitol (E420) in 25 ml oplossing, overeenkomend met 1125 mg/25 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Lichtgele kleur, heldere waterige oplossing.

Verschijsing: lichtgele heldere oplossing in een Type I glazen flacon met een 20 mm broombutyl rubberen stop met een donkerblauw gekleurde afdichting voor 2 ml, 15 ml en 25 ml.

Voor 5 ml wordt een lichtblauw gekleurde afdichting gebruikt.

pH: tussen 3.0 en 3.8

Osmolaliteit: 280-350 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Irinotecan Glenmark is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd colorectaal carcinoom:

- in combinatie met 5-fluorouracil en folinezuur bij patiënten zonder voorafgaande chemotherapie voor de ziekte in dit gevorderde stadium;

- als monotherapie bij patiënten bij wie een gangbaar behandelingsschema waarin 5-fluorouracil was opgenomen, faalde.

De combinatie van Irinotecan Glenmark met cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met expressie van epidermale groeifactorreceptor (EGFR) en RAS wild type, zonder voorafgaande behandeling van gemetastaseerde ziekte of na falen van irinotecan-bevattende cytotoxische therapie (zie rubriek 5.1).

De combinatie van Irinotecan Glenmark met 5-fluorouracil, folinezuur en bevacizumab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom.

De combinatie van Irinotecan Glenmark 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

Alleen voor volwassenen. Irinotecan Glenmark oplossing voor infusie dient te worden geïnfundeed in een perifere of centrale vene.

Aanbevolen dosering:

Bij monotherapie (bij eerder behandelde patiënten)

De aanbevolen dosering van Irinotecan Glenmark is 350 mg/m² 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 de werkzaamheid van Irinotecan Glenmark in combinatie met 5-fluorouracil (5-FU) en folinezuur (FA) zijn vastgesteld volgens het volgende schema (zie rubriek 5.1).

- Irinotecan Glenmark plus 5 F-U/FA in een tweewekelijks schema

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

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

Normaal wordt dezelfde irinotecan dosis toegediend als in de laatste cycli van het voorgaande irinotecan-bevattende regime. Irinotecan dient niet eerder dan 1 uur na het beëindigen van het cetuximabinfusie te worden toegediend.

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

Zie rubriek 5.1 en de desbetreffende rubrieken in de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine voor de dosering en wijze van toediening van de combinatie van Irinotecan Glenmark met capecitabine.

Aanpassing van de dosering

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

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

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

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

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

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

Duur van de behandeling

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

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een verminderde leverfunctie

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

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

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

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

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

4.3 Contra-indicaties

- 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 bovengrens van de normaalwaarde (zie rubriek 4.4).
- Ernstige vermindering van de functie van het beenmerg.
- WHO performance status > 2.
- Gelijkijdig gebruik van sint-janskruid (zie rubriek 4.5).
- Levende, verzwakte vaccins (zie rubriek 4.5).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Irinotecan Glenmark 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 gekwalificeerd is voor het gebruik van chemotherapie bij de behandeling van kanker.

Gezien de aard en frequentie van ongewenste effecten dient Irinotecan Glenmark in de volgende gevallen alleen te worden voorgeschreven na afweging van de te verwachten voordelen ten opzichte van de eventuele therapeutische risico's:

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

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

Late (uitgestelde) diarree:

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

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

Direct nadat de eerste dunne ontlasting optreedt, dient de patiënt te beginnen met het drinken van grote hoeveelheden elektrolyt-houdende dranken en dient onmiddellijk met een geschikt geneesmiddel tegen diarree te worden gestart. Dit geneesmiddel tegen diarree wordt voorgeschreven door de afdeling waar Irinotecan Glenmark werd toegediend. Na ontslag uit het ziekenhuis dienen de patiënten de voorgeschreven geneesmiddelen in bezit te krijgen, zodat zij de diarree kunnen behandelen zodra deze optreedt. Bovendien dienen zij hun arts of de afdeling die Irinotecan Glenmark toedient op de hoogte te stellen wanneer diarree optreedt.

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

Een profylactische therapie met een breed spectrum antibioticum dient toegevoegd te worden aan de behandeling van de diarree als de diarree gepaard gaat met ernstige neutropenie (neutrofielen < 500 cellen/mm³).

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

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

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

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

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 serum totaal bilirubinespiegels van 1,0 mg/dl of hoger bij aanvang hadden ook een significant grotere kans om een 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 Glenmark het bloedbeeld wekelijks te controleren. Patiënten dienen zich bewust te zijn van de kans op neutropenie en de betekenis van koorts. Met koorts

gepaard gaande neutropenie (temperatuur > 38 °C en neutrofielen \leq 1000 cellen/mm³) dient met spoed in het ziekenhuis behandeld te worden met intraveneuze breedspectrumantibiotica.

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

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

Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit

Patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn, zoals patiënten met het syndroom van Gilbert (bijv. homozygoot voor 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 therapie en vóór elke cyclus. Wekelijkse controle van het bloedbeeld dient te worden uitgevoerd 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 het verhoogde risico op hematotoxiciteit in deze patiëntengroep. Voor patiënten met bilirubinespiegels groter dan 3 maal de ULN, zie rubriek 4.3.

Misselijkheid en braken

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

Acuut cholinergisch syndroom

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

Deze symptomen kunnen tijdens of kort na infusie van irinotecan worden waargenomen, worden verondersteld gerelateerd te zijn aan de anti-cholinesterase-activiteit van de irinotecan-moederverbinding 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 cholinergisch syndroom voordeed, wordt het profylactische gebruik van atropinesulfaat aanbevolen bij de volgende toedieningen van Irinotecan Glenmark.

Ademhalingsstoornissen

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

Extravasatie

Hoewel irinotecan geen bekende vesicans (blaartrekkend middel) is, dient extravasatie voorkomen te worden en dient de toedieningsplaats gecontroleerd te worden 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 Glenmark bij deze groep extra voorzichtig te worden vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Chronische darmontsteking en/of darmobstructie

Deze patiënten mogen niet met Irinotecan Glenmark behandeld worden totdat de darmobstructie weer 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. Nierdisfunctie ten gevolge van tumorlysis syndroom 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 onderliggende hartziekte, andere bekende risicofactoren voor hartziekte of eerdere cytotoxische chemotherapie (zie rubriek 4.8).

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

Vasculaire aandoeningen

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

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

Zeldzame gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie of circulatoire insufficiëntie zijn waargenomen bij patiënten die periodes doormaakten van dehydratie, die verband hield met diarree en/of braken of sepsis.

Anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden/mannen:

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

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

Borstvoeding

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

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

Bij zuigelingen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) kan erfelijke fructose-intolerantie nog niet zijn gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen (die fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn voor personen met erfelijke fructose-intolerantie en zijn bij deze patiëntengroep gecontra-indiceerd, tenzij er sprake is van een dwingende klinische noodzaak en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, 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.

Neuromusculaire blokkers: interactie tussen irinotecan en neuromusculaire blokkers kan niet worden uitgesloten. Omdat Irinotecan Glenmark anti-cholinesterase-activiteit bezit, kunnen geneesmiddelen met anti-cholinesterase-activiteit de neuromusculaire blokkade door suxamethonium verlengen en de neuromusculaire blokkade van niet-depolariserende geneesmiddelen 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 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. Er is aangetoond dat irinotecan bij dieren teratogeen en embryotoxisch is (zie rubriek 5.3). Daarom dient Irinotecan Glenmark, 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. Vanwege de mogelijkheid dat bij zuigelingen ongewenste reacties optreden, dient het geven van borstvoeding te worden gestaakt zolang de behandeling met Irinotecan Glenmark 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 hadden op de vruchtbaarheid van nakomelingen (zie rubriek 5.3). **Voordat er met Irinotecan Glenmark 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 Glenmark heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor mogelijke duizeligheid of visusstoornissen die binnen 24 uur na de toediening van Irinotecan Glenmark kunnen optreden; hen dient te worden afgeraden een voertuig te besturen of machines te bedienen als deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

KLINISCHE STUDIES

Bijwerkingen uit onderzoek bij gemetastaseerde colorectale kanker zijn uitgebreid verzameld; de frequenties zijn hieronder weergegeven. De bijwerkingen voor andere indicaties worden verondersteld gelijk te zijn aan die bij colorectale kanker.

De vaakst voorkomende ($\geq 1/10$), dosis-beperkende bijwerkingen van irinotecan zijn late (uitgestelde) diarree (later dan 24 uur na toediening optredend) en bloedaandoeningen, waaronder neutropenie, anemie en trombocytopenie.

Neutropenie is een dosis-beperkend toxisch effect. Neutropenie was reversibel en niet cumulatief; de mediane dag tot nadir was 8 dagen, zowel bij monotherapie als combinatietherapie.

Zeer vaak werd ernstig voorbijgaand acuut cholinergisch syndroom waargenomen.

De belangrijkste symptomen werden gedefinieerd als vroege diarree en diverse andere symptomen zoals buikpijn, zweten, mirose en toegenomen speekselvloed welke tijdens of binnen de eerste 24 uur na infusie van Irinotecan Glenmark optraden. Deze symptomen verdwijnen na atropinetoediening (zie rubriek 4.4).

MONOTHERAPIE

De volgende bijwerkingen, die mogelijk of waarschijnlijk zijn gerelateerd aan de toediening van Irinotecan Glenmark, zijn geconstateerd binnen een groep van 765 patiënten behandeld met de aanbevolen dosis van 350 mg/m² tijdens monotherapie. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst. Frequenties zijn gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Bijwerkingen gerapporteerd bij Irinotecan monotherapie (350 mg/m² iedere drie weken schema)		
MedDRA system/orgaanklasse	Frequentie categorie	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie
	Zeer vaak	Anemie
	Vaak	Thrombocytopenie
	Vaak	Neutropenie met koorts
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Afgenomen eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinergisch syndroom
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Zeer vaak	Braken
	Zeer vaak	Misselijkheid
	Zeer vaak	Buikpijn
	Vaak	Verstopping
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Mucosale ontsteking
	Zeer vaak	Koorts
	Zeer vaak	Asthenie

Bijwerkingen gerapporteerd bij Irinotecan monotherapie (350 mg/m² iedere drie weken schema)		
MedDRA system/orgaanklasse	Frequentie categorie	Voorkeursterm
Onderzoeken	Vaak	Verhoogd creatinine in bloed
	Vaak	Verhoogde transaminases (ASAT en ALAT)
	Vaak	Verhoogd bilirubine in bloed
	Vaak	Verhoogd alkalische fosfatase in bloed

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (monotherapie)

Ernstige diarree werd waargenomen bij 20% van de patiënten die de aanbevelingen voor de behandeling van diarree volgen. Bij 14% van de evalueerbare cycli wordt ernstige diarree gezien. De mediane tijd die verliep tot het moment waarop de eerste vloeibare ontlasting ontstond was de vijfde dag na de Irinotecan Glenmark-infusie.

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

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

Neutropenie werd waargenomen bij 78,7% van de patiënten en was ernstig (aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³) bij 22,6%. 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 per mm³.

Totaal 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 op bij ongeveer 10,3% van de patiënten (2,5% van de cycli) en 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 hemoglobine < 6,5 g/dl).

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

Acuut cholinergisch syndroom

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

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

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

Laboratoriumonderzoek

Voorbijgaande en lichte tot matige toename van de serumspiegels van transaminases, alkalische fosfatase of bilirubine werd waargenomen bij respectievelijk 9,2%, 8,1% en 1,8% van de patiënten, bij afwezigheid van progressieve levermetastasen. Voorbijgaande lichte tot matige toename van creatinineserumspiegels werd waargenomen bij 7,3% van de patiënten.

COMBINATIETHERAPIE

De in deze rubriek beschreven bijwerkingen hebben betrekking op irinotecan.

Het is niet bewezen dat het veiligheidsprofiel van irinotecan door cetuximab wordt beïnvloed of *vice versa*. De van de combinatie met cetuximab gemelde additionele bijwerkingen waren zoals verwacht dezelfde als die van cetuximab (zoals acneachtige 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 capecitabine monotherapie of met een hogere frequentie in vergelijking tot capecitabine monotherapie, omvatten: *Zeer vaak, alle graden bijwerkingen*: trombose/embolie; *Vaak, alle graden bijwerkingen*: overgevoeligheid, cardiale ischemie/myocardinfarct; *Vaak, graad 3- en 4-bijwerkingen*: neutropenie met koorts. 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 capecitabine monotherapie of met een hogere frequentie in vergelijking tot capecitabine monotherapie, omvatten: *Vaak, graad 3- en 4-bijwerkingen*: neutropenie, trombose/embolie, hypertensie en cardiale ischemie/myocardinfarct. 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 Glenmark/5-FU/FA. Bovendien was er een kleine toename in de chemotherapie graad 3/4 bijwerkingen diarree en leukopenie op dit regime in vergelijking met patiënten die Irinotecan Glenmark/5-FU/FA alleen kregen. Zie voor overige informatie over bijwerkingen in combinatie met bevacizumab de samenvatting van de productkenmerken van bevacizumab. Irinotecan Glenmark 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 behandeling met Irinotecan Glenmark, zijn gerapporteerd binnen een groep van 145 patiënten die werden behandeld met Irinotecan Glenmark in combinatietherapie met 5-FU/FA bij toediening elke twee weken bij de aanbevolen dosering van 180 mg/m².

Bijwerkingen gerapporteerd bij Irinotecan combinatietherapie (180 mg/m² iedere twee weken		
MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeep vaak	Thrombocytopenie
	Zeep vaak	Neutropenie
	Zeep vaak	Anemie
	Vaak	Neutropenie met koorts
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeep vaak	Afgenomen eetlust

Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinergisch syndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Zeer vaak	Braken
	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Buikpijn
	Vaak	Verstopping
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Mucosale ontsteking
	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	Koorts
Onderzoeken	Zeer vaak	Verhoogde transaminases (SGPT en SGOT)
	Zeer vaak	Verhoogd bilirubine in bloed
	Zeer vaak	Verhoogd alkalische fosfatase

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (combinatietherapie)

Ernstige diarree werd waargenomen bij 13,1% van de patiënten die de aanbevelingen voor de behandeling van diarree volgen. Bij 3,9% van de evalueerbare cycli wordt ernstige diarree gezien. Een lagere incidentie van ernstige **misselijkheid en braken** werd waargenomen (respectievelijk 2,1% en 2,8% van de patiënten).

Verstopping in verband met Irinotecan Glenmark en/of loperamide werd waargenomen bij 3,4% van de patiënten.

Neutropenie werd waargenomen bij 82,5% van de patiënten en was ernstig (aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³) bij 9,8%. 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 per mm³. Totaal herstel werd gewoonlijk binnen 7-8 dagen bereikt.

Neutropenie met koorts werd gemeld bij 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 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) werd waargenomen bij 32,6% van de patiënten en 21,8% van de cycli. Ernstige trombocytopenie (<50.000 cellen/ mm³) is niet waargenomen.

Acuut cholinergisch syndroom

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

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

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

Laboratoriumonderzoek

Voorbijgaande serumspiegels (graad 1 en 2) van SGPT, SGOT, 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 GERAPPORTEERD IN KLINISCHE STUDIES MET HET WEKELIJKSE IRINOTECAN GLENMARK REGIME

De volgende additionele bijwerkingen zijn gerapporteerd in klinische studies met irinotecan: pijn, sepsis, anorectale aandoening, GI monilia, hypomagnesemie, huiduitslag, tekenen op de huid, abnormale gang, verwarring, hoofdpijn, syncope, blozen, bradycardie, urineweginfectie, pijnlijke borsten, verhoogde GGT, extravasatie, tumor lysis syndroom, 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* • Virale infecties †
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocytopenie met antiplaatjes-antilichamen
Immuunsysteemaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Overgevoeligheid • Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Dehydratie (door diarree en braken) • Hypovolemie
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) • Cardiocirculair falen ‡
Bloedvataandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie ‡
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitiële longziekte, zich presenterend als longinfiltraten, komt soms voor tijdens irinotecan therapie. Vroege effecten zoals dyspneu zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.4) • Dyspneu (zie rubriek 4.4) • Hik
Maagdarmsstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Darmobstructie • Ileus: gevallen van ileus zonder voorafgaande colitis zijn ook gerapporteerd • Megacolon

MedDRA systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm
	<ul style="list-style-type: none"> • Maagdarmhemorragie • Colitis: in sommige gevallen was colitis verergerd door zweren, bloeding, ileus of infectie • Blindedarmontsteking • Ischemische colitis • Ulceratieve colitis • Symptomatisch of asymptomatisch verhoogde pancreasenzymen • Darmperforatie
Lever- en galaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Steatohepatitis • Hepatische steatose
Huid- en onderhuidaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Huidreacties
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 maagdarmtoxiciteiten † • Nierinsufficiëntie †
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 (i.e. SGPT en SGOT) in afwezigheid van progressieve levermetastase zijn zeer zelden gerapporteerd
<p>* bijv. pneumocystis jiroveci-pneumonie, bronchopulmonaire aspergillose, systemische candida. † bijv. herpes zoster, griep, hepatitis B-reactivatie, cytomegaloviruscolitis. ‡ 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>	

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.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandelbeleid

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : cytostatische topo-isomerase-I-remmers. ATC code: L01CE02.

Werkingsmechanisme

Experimentele gegevens:

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

In vitro bleken irinotecan en SN-38 niet significant door het P-glycoproteïne MDR herkend te worden, en lieten een cytotoxisch effect zien op cellijnen die resistent zijn voor doxorubicine en vinblastine. Bovendien heeft irinotecan een brede antitumorwerking *in vivo* in muriene tumormodellen (PO3 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 het colon, Mx-1 adenocarcinoom van de mammae, ST-15 en SC-16 adenocarcinomen van de maag). Irinotecan is ook actief tegen tumoren die P-glycoproteïne MDR tot expressie brengen (vincristine- en doxorubicine-resistente P388 leukemie).

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

Klinische gegevens:

Bij combinatietherapie in de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Bij combinatietherapie met folinezuur en 5-fluorouracil

Een fase III-onderzoek werd uitgevoerd bij 385 eerstelijns patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die werden behandeld met het tweewekelijkse behandelingsschema (zie rubriek 4.2) of het wekelijkse behandelingsschema. In het tweewekelijkse schema wordt op dag 1 de toediening van 180 mg/m² irinotecan eenmaal per twee weken gevolgd door een folinezuurinfuus (200 mg/m² in een intraveneus infuus gedurende 2 uur) en 5-fluorouracil (400 mg/m² in een intraveneuze bolus, gevolgd door 600 mg/m² gedurende 22 uur in een intraveneus infuus). Op dag 2 worden folinezuur en 5-fluorouracil volgens dezelfde doseringsschema's toegevend. In het wekelijkse schema wordt de toediening van 80 mg/m² irinotecan gevolgd door een infuus van folinezuur (500 mg/m² in een intraveneus infuus gedurende 2 uur) en vervolgens door 5-fluorouracil (2300 mg/m² in een 24-uurs intraveneus infuus) gedurende 6 weken.

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

	Gecombineerde doseringsschema's (n=198)		Wekelijks doseringsschema (n=50)		Twee-wekelijks 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	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	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	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	16.8	14.0	19.2	14.1	15.6	13.0
p-waarde	p=0.028		NS		p=0.041	

5-FU: 5-fluorouracil

FA : folinezuur

NS : niet significant

* als per protocol populatie-analyse

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

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

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

Bij combinatietherapie met bevacizumab

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde klinische fase III studie is de combinatie van bevacizumab met Irinotecan/5-FU/FA voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom geëvalueerd (studie AVF2107g). Het toevoegen van bevacizumab aan de combinatie van Irinotecan/5-FU/FA resulteerde in een statistisch significante toename van de totale overleving. Het klinisch voordeel, gemeten als totale overleving, werd gezien in alle van tevoren gespecificeerde patiëntsubgroepen, waaronder degenen die gekenmerkt worden door leeftijd, geslacht, performance status, locatie van de primaire tumor, het aantal betrokken organen en de duur van de gemetastaseerde ziekte. Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van bevacizumab. De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van studie AVF2107g zijn in onderstaande tabel samengevat.

	AVF2107g	
	Arm 1 IRINOTECAN/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
Hazard ratio ^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% betrouwbaarheids- interval	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-waarde		0,0036
Duur van de respons		
Mediane tijd (maanden)	7,1	10,4
25–75 percentiel (maanden)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg elke 2 weken.

^bRelatief ten opzichte van controle-arm.

Bij combinatietherapie met cetuximab

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

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

	Gehele populatie	Populatie KRAS wild-type
--	------------------	--------------------------

Variabele/statistiek	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 (patiënten met complete of partiële respons); PFS = progressievrije overleving.

Bij 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 elke 3 weken in combinatie met irinotecan in de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd 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 intent-to-treat populatie 5,8 maanden (95% BI, 5,1-6,2 maanden) voor capecitabine monotherapie en 7,8 maanden (95% BI, 7,0-8,3 maanden) voor XELIRI (p=,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 gemetastaseerd 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 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/m² tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 7 dagen), oxaliplatine (130 mg/m² 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 op 6 maanden in de intent-to-treat populatie was 80% (XELIRI plus bevacizumab) versus 74% (XELOX plus bevacizumab). Het totale respons percentage (complete respons plus partiële respons) was 45% (XELOX plus bevacizumab) versus 47% (XELIRI plus bevacizumab).

Bij monotherapie in de tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom:

Er zijn klinische fase II/III onderzoeken verricht volgens het driewekelijkse doseringsschema bij meer dan 980 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom bij wie voorafgaand behandelingsregime

met 5-fluorouracil gefaald had. De werkzaamheid van irinotecan werd beoordeeld bij 765 patiënten met gedocumenteerde progressie bij behandeling met 5-fluorouracil ten tijde van toelating tot het onderzoek.

	Fase III					
	Irinotecan versus ondersteunende zorg			Irinotecan versus 5FU		
	Irinotecan n=183	Ondersteunende zorg n=90	p-waarde	Irinotecan n=127	5FU n=129	p-waarde
Progressievrije overleving na 6 maanden (%)	NVT	NVT		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

NVT: niet van toepassing

* Statistisch significant verschil

In fase II-onderzoeken, uitgevoerd bij 455 patiënten in 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-onderzoeken 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 onderzoeken 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 3-wekelijks doseringsschema. De mediane tijd die verliep tot het moment waarop de eerste vloeibare ontlasting ontstond was 11 dagen.

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

De werkzaamheid van de combinatie van cetuximab met irinotecan was onderzocht in twee klinische studies. Een totaal van 356 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met EGFR-expressie, bij wie recente irinotecan-bevattende cytotoxische therapie faalde, kreeg de combinatietherapie. Zij hadden ten minste een Karnofsky performance status van 60, maar de meerderheid van hen had een Karnofsky performance status \geq 80.

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

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

De gegevens over de werkzaamheid zijn in onderstaande tabel samengevat:

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

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

De werkzaamheid van de combinatie van cetuximab met irinotecan was superieur ten opzichte van cetuximab monotherapie, in termen van objectieve responspercentage (ORR), disease control rate (DCR) en progressievrije overleving (PFS). In het gerandomiseerde onderzoek werden geen effecten op de totale overleving aangetoond (hazard ratio 0,91, p=0,48).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

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

- hydrolyse tot het actieve metaboliet SN-38 door carboxylesterase. SN-38 wordt voornamelijk uitgescheiden door glucuronidatie, en verder door gal en renale excretie (minder dan 0,5% van de irinotecandosis). Het SN-38-glucuronide wordt vervolgens waarschijnlijk gehydrolyseerd in de darmen.

- oxidatief metabolisme aan de buitenste piperidineringsring door cytochroom P450 3A-enzymen resulterend in een aminopentanoïnezuurderivaat (APC) en een primair aminoderivaat (NPC) (zie rubriek 4.5).

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

Eliminatie

In een fase I-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.

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

Lineariteit/non-lineariteit

Een farmacokinetische 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 driecompartimentenmodel, 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 van CHO-cellen, evenals in de *in vivo* micronucleus test bij muizen.

In de Ames test bleken ze echter geen enkele mutagene werking te hebben.

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

Onderzoek naar de toxiciteit van irinotecan na éénmalige en herhaalde toediening werd uitgevoerd bij muizen, ratten en honden. De belangrijkste toxische effecten werden waargenomen in de hematopoëtische en lymfatische systemen. Bij honden werd uitgestelde 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 (E270)
Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.
Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na verdunning

Irinotecan-oplossing is tot 28 dagen fysisch en chemisch stabiel met infuusoplossingen (0,9% (g/v) natriumchloride-oplossing en 5% (g/v) glucose-oplossing) wanneer de oplossing wordt bewaard in LDPE- of PVC-containers bij 5°C of bij 30°C en wordt beschermd tegen licht. Indien blootgesteld aan licht, is een fysisch-chemische stabiliteit van tot 3 dagen aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt, moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bewaartijden en omstandigheden na eerste opening en verdunning de verantwoordelijkheid van de gebruiker; zij zullen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 25°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.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

40 mg/2 ml:

Een 5 ml amberkleurige buisvormige Type I glazen injectieflacon met een halsstuk van 20 mm, gesloten met een 20 mm grijze rubberen stop (broombutyl omniflex) en verzegeld met een donkerblauwe aluminium flip-off afdichting in een onco-safe dop.

100 mg/5 ml:

Een 5 ml amberkleurige buisvormige Type I glazen injectieflacon met een halsstuk van 20 mm, gesloten met een 20 mm grijze rubberen stop (broombutyl omniflex) en verzegeld met een lichtblauwe aluminium flip-off afdichting in een onco-safe dop.

300 mg/15 ml:

Een 20 ml amberkleurige buisvormige Type I glazen injectieflacon met een halsstuk van 20 mm, gesloten met een 20 mm grijze rubberen stop (broombutyl omniflex) en verzegeld met een donkerblauwe aluminium flip-off afdichting in een onco-safe dop.

500mg/25 ml:

Een 30 ml amberkleurige buisvormige Type I glazen injectieflacon met een halsstuk van 20 mm, gesloten met een 20 mm grijze rubberen stop (broombutyl omniflex) en verzegeld met een donkerblauwe aluminium flip-off afdichting in een onco-safe dop.

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Net zoals andere antineoplastische stoffen moet Irinotecan Glenmark met voorzichtigheid bereid en verwerkt worden. Het gebruik van een bril, masker en handschoenen is noodzakelijk.

Als Irinotecan Glenmark-oplossing of de infusie-oplossing in contact komt met de huid, was dan onmiddellijk en grondig met water en zeep. Als Irinotecan Glenmark oplossing 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 Glenmark-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 Glenmark-oplossing aseptisch op uit de injectieflacon met een gekalibreerde injectiespuit en injecteer in een infuuszak of -fles van 250 ml die 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucose-oplossing bevat. De infusie dient daarna grondig gemengd te worden door deze met de hand te roteren.

Afvalverwerking:

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

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestrasse 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

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

RVG 130693

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST