

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 1 van 27

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irinotecan Eugia 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het concentraat bevat 20 mg/ml irinotecanhydrochloridetrihydraat overeenkomend met 17,33 mg/ml irinotecan. De injectieflacons van 2 ml, 5 ml, 15 ml en 25 ml Irinotecan Eugia bevatten respectievelijk 40 mg, 100 mg, 300 mg of 500 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Sorbitol

Natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.  
Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Irinotecan Eugia 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 gevorderd stadium
- als enkelvoudig middel bij patiënten bij wie een gangbaar behandelingsschema waarin 5-fluorouracil was opgenomen, faalde.

Irinotecan in combinatie met cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met epidermale groeifactorreceptor (EGFR), die RAS-wildtype metastatische colorectale kanker tot expressie brengen, die geen eerdere behandeling voor metastatische colorectale kankerziekte of na falen van irinotecan-inclusief cytotoxische therapie hadden gekregen (zie rubriek 5.1).

Irinotecan in combinatie met 5-fluorouracil, folinezuur en bevacizumab is geïndiceerd voor eerstelijnsbehandeling van patiënten met metastatische carcinomen in het colon of rectum.

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

#### Aanbevolen dosering

*Bij monotherapie (bij eerder behandelde patiënten):*

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

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 2 van 27

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

De veiligheid en de werkzaamheid van Irinotecan Eugia in combinatie met 5-fluorouracil (5FU) en folinezuur (FA) is vastgesteld volgens het volgende schema (zie rubriek 5.1):  
“Irinotecan Eugia met 5 FU/FA in een tweewekelijks schema”.

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

Voor de dosering en wijze van toediening van cetuximab tegelijkertijd, zie de productinformatie van dit product.

Normaalgesproken wordt dezelfde dosering gebruikt als in het voorlaatste irinotecantoedienings-schema. Irinotecan dient niet eerder te worden toegediend dan 1 uur na afloop van de cetuximabinfusie.

Voor de dosering en wijze van toediening van bevacizumab, zie de samenvatting van de productkenmerken van dit product.

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 Eugia met capecitabine.

#### Aanpassing van de dosering

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

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

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

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

Aanbevelingen voor dosisaanpassingen van cetuximab indien toegediend in combinatie met irinotecan dienen te worden gevolgd zoals aangegeven in de productinformatie van dit product.

Voor de doseringsaanpassingen van bevacizumab gecombineerd met irinotecan/5FU/FA, zie de samenvatting van de productkenmerken van dit product.

In combinatie met capecitabine bij patiënten van 65 jaar of ouder wordt een reductie van de startdosering van capecitabine tot 800 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags aanbevolen overeenkomstig de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine. Zie ook de aanbevelingen voor het aanpassen van de dosering in een combinatieschema zoals vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine.

#### Duur van de behandeling

De behandeling met Irinotecan Eugia dient te worden voortgezet totdat er een objectieve progressie

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 3 van 27

van de aandoening of een onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

### **Speciale patiëntengroepen**

#### Patiënten met een verminderde leverfunctie

##### *Bij monotherapie*

Bilirubinespiegels [tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)] bij patiënten met performance status  $\leq 2$  dienen de startdosering van Irinotecan Eugia te bepalen. In deze patiënten met hyperbilirubinemie en een prothrombinetijd groter dan 50% neemt de klaring van irinotecan af (zie rubriek 5.2) en daardoor is de kans op hepatotoxiciteit verhoogd. Daarom moet het bloedbeeld van deze patiënten wekelijks gecontroleerd worden.

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

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

#### Patiënten met een verminderde nierfunctie

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

#### Ouderen

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

#### Pediatrie patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van dit middel 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 Contraïndicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- chronische darmontsteking en/of darmobstructie (zie rubriek 4.4)
- borstvoeding (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- bilirubinegehalte  $>3$  maal de bovengrens van de normaalwaarde ULN (zie rubriek 4.4) ernstige vermindering van de functie van het beenmerg
- WHO performance status  $>2$
- gelijktijdig gebruik van Sint Janskruidpreparaten (zie rubriek 4.5).
- voor extra contraïndicaties van cetuximab, bevacizumab of capecitabine, controleer de productinformatie van deze medische producten.
- Levende, verzwakte vaccins (zie rubriek 4.5).

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

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 4 van 27

Het gebruik van Irinotecan Eugia 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 moet Irinotecan Eugia in de volgende gevallen alleen worden voorgeschreven na afweging van de te verwachten voordelen ten opzichte van de aanwezige risico's:

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

Indien Irinotecan Eugia wordt gebruikt als monotherapie, wordt het gewoonlijk voorgeschreven volgens het driewekelijkse doseringsschema. Echter een wekelijks doseringsschema (zie rubriek 5.1) kan worden overwogen voor patiënten waarbij een intensievere begeleiding nodig is of die een verhoogde kans hebben op ernstige neutropenie.

#### Late (uitgestelde) diarree

Patiënten moeten erop gewezen worden dat er een kans is dat late diarree optreedt; dat kan zijn meer dan 24 uur na de toediening van Irinotecan Eugia 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 Eugia, de eerste vloeibare ontlasting optrad. Als dit optreedt dienen de patiënten hun arts snel op de hoogte te stellen en onmiddellijk met 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  $\geq 2$  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 elektrolythoudende dranken en moet onmiddellijk met een geschikt geneesmiddel tegen diarree worden gestart. Dit geneesmiddel tegen diarree wordt voorgeschreven door de afdeling waar Irinotecan Eugia werd toegediend. Na ontslag uit het ziekenhuis dienen de patiënten de voorgeschreven geneesmiddelen in bezit te krijgen, zodat zij de diarree kunnen behandelen zodra deze optreedt. Bovendien moeten zij hun arts of de afdeling die Irinotecan Eugia toedient op de hoogte stellen wanneer diarree optreedt.

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

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

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

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

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 5 van 27

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

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

### Hematologie

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 Eugia het bloedbeeld wekelijks te controleren. Patiënten dienen zich bewust te zijn van de kans op neutropenie en de betekenis van koorts. Met koorts gepaard gaande neutropenie (temperatuur  $>38^{\circ}\text{C}$  en neutrofielen  $\leq 1000/\text{mm}^3$ ) dient met spoed in het ziekenhuis behandeld te worden met intraveneuze breed spectrumantibiotica.

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  $> 180 \text{ mg/m}^2$  krijgen toegediend of kwetsbare patiënten. Bij deze patiëntenpopulatie moet rekening worden gehouden met toepasselijke klinische richtlijnen voor dosis-aanbevelingen. 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 in 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 een ULN 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 Eugia. Misselijkheid en braken zijn vaak gemeld. Patiënten die braken

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 6 van 27

tijdens uitgestelde diarree dienen zo snel mogelijk voor behandeling in een ziekenhuis te worden opgenomen.

#### Acuut cholinergisch syndroom

Als zich een acuut cholinergisch syndroom voordoet (gedefinieerd als vroegtijdige diarree en een reeks tekenen en symptomen zoals zweten, buikkrimp, miosis en speekselvloed), dient atropinesulfaat (0.25 milligram subcutaan) toegediend te worden, tenzij daar klinisch een 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 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 cholinergisch syndroom voordoet, wordt het preventieve gebruik van atropinesulfaat aanbevolen bij de volgende toedieningen van Irinotecan Eugia.

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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 Eugia bij deze groep extra voorzichtig te worden vastgesteld (zie rubriek 4.2).

#### Chronische darmontsteking en/of darmobstructie

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

#### Verminderde nierfunctie

Verhogingen van serumcreatinine of bloedureum stikstof zijn waargenomen. Er zijn gevallen geweest van acuut nierfalen. Deze gebeurtenissen werden over het algemeen toegeschreven aan complicaties van infectie of aan uitdroging gerelateerd aan misselijkheid, braken of diarree. Zeldzame gevallen van nier disfunctie door het tumorlysis syndroom zijn ook gemeld.

#### Bestralingstherapie

Patiënten die eerder bestraling van bekken / buik hebben gehad, lopen een verhoogd risico op beenmergsuppressie na toediening van irinotecan. Artsen moeten voorzichtig zijn bij de behandeling van patiënten met uitgebreide eerdere bestraling (bijv. > 25% beenmerg bestraald en binnen 6 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met irinotecan). Aanpassing van de dosis kan van toepassing zijn op deze populatie (zie rubriek 4.2).

#### Hartaandoeningen

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 7 van 27

Myocardiale ischemische gebeurtenissen zijn waargenomen na behandeling met irinotecan voornamelijk bij patiënten met onderliggende hartaandoening, andere bekende risicofactoren voor hartaandoeningen of eerdere cytotoxische chemotherapie (zie rubriek 4.8).

Patiënten met bekende risicofactoren moeten daarom nauwlettend worden gevolgd en er moet actie worden ondernomen om alle aanpasbare risicofactoren (bijvoorbeeld roken, hypertensie en hyperlipidemie) te minimaliseren.

#### Bloedvataandoeningen

Irinotecan werd zelden in verband gebracht met trombo-embolische voorvallen (longembolie, veneuze trombose en arteriële trombo-embolie) bij patiënten met meerdere risicofactoren naast het onderliggende neoplasma.

#### 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 hielden 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 Eugia duurt (zie rubrieken 4.3 en 4.6).**

Dit geneesmiddel bevat sorbitol (zie rubriek 2). Sorbitol is een bron van fructose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Bij baby's en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) is mogelijk nog geen HFI vastgesteld. Intraveneus toegediende geneesmiddelen (die fructose bevatten) kunnen levensbedreigende effecten hebben bij personen met HFI en mogen niet aan deze populatie worden toegediend, tenzij er een dwingende klinische noodzaak is en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Voordat dit geneesmiddel aan elke patiënt wordt toegediend, moet een gedetailleerde anamnese met betrekking tot HFI-symptomen worden afgenomen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat natriumvrij te noemen is.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2508      Pag. 8 van 27

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/m<sup>2</sup> tegelijk werd toegediend met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) 900 mg, werd een afname van de plasmaspiegels van de actieve metaboliet van irinotecan (SN-38) van 42% 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 wordt 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 om rekening mee te houden

- **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 Campto anticholinesterase-activiteit bezit,

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 9 van 27

kunnen geneesmiddelen met anticholinesterase-activiteit de neuromusculaire blokkade door suxamethonium verlengen en de neuromusculaire blokkade van niet-depolariserende relaxantia antagoneren.

#### Overige combinaties

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

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

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

#### **Antineoplastische middelen (waaronder flucytosine als een prodrug van 5-fluorouracil)**

Bijwerkingen van irinotecan, zoals myelosuppressie, kunnen verergeren door andere antineoplastische middelen met een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Anticonceptie

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

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

#### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Irinotecan Eugia bij zwangere vrouwen. Er is aangetoond dat Irinotecan Eugia bij dierenteratogeen is en toxisch voor een embryo (zie rubriek 5.3). Op basis van de resultaten van de dierenstudie en de werking van irinotecan, dient irinotecan alleen toegediend te worden bij noodzaak. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen niet te starten met irinotecan totdat een zwangerschap is uitgesloten. Een zwangerschap dient te worden vermeden als een van beide partners irinotecan krijgt.

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

Er is geen bekende data over de effecten van irinotecan op de vruchtbaarheid van de mens. Bijwerkingen van irinotecan op de vruchtbaarheid van dieren is gedocumenteerd (zie rubriek 5.3). **Voordat er met Irinotecan Eugia 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 Eugia heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De patiënten moeten gewaarschuwd worden voor mogelijke duizeligheid of visusstoornis-

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508 Pag. 10 van 27

sen die binnen 24 uur na de toediening van Irinotecan Eugia kunnen optreden; als deze symptomen optreden dient hen te worden afgeraden een voertuig te besturen of machines te bedienen.

#### 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, myose en toegenomen speekselvloed welke tijdens of binnen de eerste 24 uur na infusie van IRINOTECAN EUGIA 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 EUGIA, zijn geconstateerd binnen een groep van 765 patiënten behandeld met de aanbevolen dosis van 350 mg/m<sup>2</sup> 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 ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan niet worden geschat uit de huidige data).

<b>Bijwerkingen gerapporteerd bij IRINOTECAN EUGIA monotherapie (350 mg/m<sup>2</sup> iedere drie weken schema)</b>		
<b>MedDRA systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie categorie</b>	<b>Voorkeursterm</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie
	Zeer vaak	Anemie
	Vaak	Trombocytopenie
	Vaak	Febriele neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Afgenomen eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinergisch syndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Zeer vaak	Braken
	Zeer vaak	Misselijkheid
	Zeer vaak	Buikpijn
	Vaak	Verstopping
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Mucosale ontsteking
	Zeer vaak	Koorts
	Zeer vaak	Asthenie

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508 Pag. 11 van 27

Onderzoeken	Vaak	Verhoogd creatinine in bloed
	Vaak	Verhoogde transaminases (ALAT en ASAT)
	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 vloeibaar-dunne ontlasting ontstond was de vijfde dag na de IRINOTECAN EUGIA-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  $< 500/ \text{mm}^3$ ) bij 22,6%. Van de cycli die beoordeeld konden worden, kwam bij 18% een aantal neutrofielen voor dat lager lag dan  $1000/\text{mm}^3$  waarvan 7,6% een aantal lager dan 500 per  $\text{mm}^3$ . Totaal herstel werd gewoonlijk op dag 22 bereikt.

**Neutropenie met koorts** werd gemeld in 6,2% van de patiënten (1,7% van de cycli).

**Infecties** traden bij ongeveer 10,3% van de patiënten 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  $< 8 \text{ g/dl}$  en 0,9% met een hemoglobine  $< 6,5 \text{ g/dl}$ ).

**Trombocytopenie** ( $< 100.000 / \text{mm}^3$ ) werd waargenomen bij 7,4% van de patiënten en 1,8% van de cycli (0,9% met een aantal bloedplaatjes  $\leq 50.000/\text{mm}^3$  en 0,2% van de cycli). Bijna alle patiënten lieten herstel zien rond de 22<sup>ste</sup> 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 EUGIA 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

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

Vorbijgaande 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.

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508 Pag. 12 van 27

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

Graad 3- en 4-bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten behandeld met capecitabine in combinatie met irinotecan en bevacizumab, naast de bijwerkingen die werden waargenomen met capecitabinemonotherapie of met een hogere frequentie in vergelijking tot capecitabinemonotherapie, 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 EUGIA/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 EUGIA/5-FU/FA alleen kregen. Zie voor overige informatie over bijwerkingen in combinatie met bevacizumab de samenvatting van de productkenmerken van bevacizumab.

IRINOTECAN EUGIA is onderzocht in combinatie met 5-FU en FA bij gemetastaseerde colorectale kanker.

Veiligheidsgegevens van bijwerkingen uit klinische studies tonen zeer vaak waargenomen NCI graad 3 of 4 mogelijk of waarschijnlijk gerelateerde bijwerkingen in de MedDRA systeem/orgaanklassen bloed- en lymfestelselaandoeningen, maagdarmselselaandoeningen en huid- en onderhuidaandoeningen.

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

<b>Bijwerkingen gerapporteerd bij IRINOTECAN EUGIA combinatietherapie (180 mg/m<sup>2</sup> iedere twee weken schema)</b>		
<b>MedDRA systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie categorie</b>	<b>Voorkeursterm</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie
	Zeer vaak	Neutropenie
	Zeer vaak	Anemie
	Vaak	Febriele neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Afgenomen eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinergisch syndroom
Maagdarmselselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Zeer vaak	Braken
	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Buikpijn
	Vaak	Verstopping

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508 Pag. 13 van 27

Huid- en onderhuidaan- doeningen	Zeer vaak	Alopecia (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Mucosale ontsteking
	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	Koorts
	Zeer vaak	Verhoogde transaminases (ALAT en ASAT)
	Zeer vaak	Verhoogd bilirubine
	Zeer vaak	Verhoogd alkalische fosfatase in bloed

### 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).

**Constipatie** in verband met IRINOTECAN EUGIA 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/ mm<sup>3</sup>) bij 9,8%. Van de cycli die beoordeeld konden worden, kwam bij 67,3% een aantal neutrofielen voor dat lager lag dan 1000/mm<sup>3</sup> waarvan 2,7% een aantal lager dan 500 per mm<sup>3</sup>. Totaal herstel werd gewoonlijk binnen 7-8 dagen bereikt.

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

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

**Anemie** werd gemeld in 97,2% van de patiënten (2,1% met een hemoglobinegehalte < 8 g/dl). **Trombocytopenie** (<100.000 /mm<sup>3</sup>) werd waargenomen bij 32,6% van de patiënten en 21,8% van de cycli. Ernstige trombocytopenie (<50.000/ mm<sup>3</sup>) 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 EUGIA 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 EUGIAREGIME

De volgende additionele bijwerkingen zijn gerapporteerd in klinische studies met irinotecan: pijn, sepsis, rectale aandoening, GI monilia, hypomagnesemie, huiduitslag, tekenen op de huid, abnormale gang, verwarring, hoofdpijn, syncope, blozen, bradycardie, urineweginfectie, pijnlijke borsten, verhoogde GGT, extravasatie, tumorlysisyndroom, cardiovasculaire aandoeningen (angina pectoris, hartstilstand, myocardinfarct, myocardischemie, perifere vasculaire aandoening, vasculaire aandoening) en trombo-embolische voorvallen (arteriële trombose, herseninfarct, beroerte, diepe trombofle-

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 14 van 27

bitis, embolie van de onderste extremiteiten, 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).

<b>MedDRA systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudomembraneuze colitis waarvan er één bacteriologisch is onderbouwd (<i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Schimmelinfecties*</li> <li>• Virale infecties†</li> </ul>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocytopenie met antiplaatjes antilichamen</li> </ul>
Immuunsysteemaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overgevoeligheid</li> <li>• Anafylactische reactie</li> </ul>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dehydratie (door diarree en braken)</li> <li>• Hypovolemie</li> </ul>
Zenuwstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Paresthesie</li> <li>• Onwillekeurige spiercontracties</li> </ul>
Hartaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertensie (tijdens of na infusie)</li> <li>• Cardiocirculair falen†</li> </ul>
Bloedvataandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotensie†</li> </ul>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitiële longziekte, zich presenterend</li> </ul>

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 15 van 27

mediastinumaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• als longinfiltraten, komt soms voor tijdens irinotecantherapie. Vroege effecten zoals dyspneu zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.4)</li> <li>• Dyspneu (zie rubriek 4.4)</li> <li>• De hik</li> </ul>
Maagdarmstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Darmobstructie</li> <li>• Ileus: gevallen van ileus zonder voorafgaande colitis zijn ook gerapporteerd</li> <li>• Megacolon</li> <li>• Maagdarmhemorragie</li> <li>• Colitis: in sommige gevallen was colitis verergerd door zweren, bloeding, ileus of infectie</li> <li>• Blindedarmontsteking</li> <li>• Ischemische colitis</li> <li>• Ulceratieve colitis</li> <li>• Maagdarmbloeding</li> <li>• Symptomatisch of asymptomatisch verhoogde pancreasenzymen</li> <li>• Darmperforatie</li> </ul>
Lever- en galaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Steatohepatitis</li> <li>• Lever steatosis</li> </ul>
Huid- en onderhuidaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Huidreacties</li> </ul>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krampen</li> </ul>
Nier- en urinewegaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verslechtering van de nieren en acuut nierfalen; over het algemeen bij patiënten die geïnfecteerd zijn en/of een</li> <li>• verminderd volume hebben door ernstige maagdarntoxiciteiten<sup>†</sup></li> <li>• Nierinsufficiëntie<sup>†</sup></li> </ul>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusieplaatsreacties</li> </ul>
Onderzoeken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhoogd amylase in bloed</li> <li>• Verhoogd lipase</li> <li>• Hypokaliëmie</li> <li>• Hyponatremie, meestal gerelateerd aan diarree en braken</li> <li>• Verhogingen van transaminases (i.e. ASAT en ALAT) in afwezigheid van progressieve levermetastase zijn zeer zelden gerapporteerd</li> </ul>

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 16 van 27

\* Een bijv. Pneumocystis jirovecii-pneumonie, bronchopulmonale aspergillose, systemische candida.  
† Bijv, Herpes zoster, influenza, hepatitis B-reactivatie, cytomegalovirus-colitis.  
‡ 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.

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

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Er is melding gemaakt van overdosering tot ongeveer twee maal de aanbevolen dosering, wat fataal kan zijn. De meest significante bijwerkingen die werden gemeld waren ernstige neutropenie en diarree.

### Behandelbeleid

Er is geen antidotum bekend voor irinotecan. Daarom dienen de patiënten, in geval van overdosering, in een gespecialiseerde afdeling te verblijven om uitdroging door diarree tegen te gaan en eventuele infectieuze complicaties te behandelen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

*Farmacotherapeutische groep:* Cytostatische topo-isomerase-I-remmer.

*ATC Code:* L01CE02

### Werkingsmechanisme

#### Experimentele gegevens:

Irinotecan is een semisynthetisch derivaat van camptothecine. Dit oncolyticum werkt als een specifieke remmer van DNA topoisomerase I. Het wordt in de meeste weefsels door carboxylesterase tot SN-38 gemetaboliseerd, dat actiever bleek dan irinotecan in zuivere topoisomerase I en meer cytotoxisch dan irinotecan voor diverse soorten muriene en humane tumorcellijnen. De remming van DNA topoisomerase I door irinotecan of SN-38 veroorzaakt eenstrengs 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 deze een cytotoxisch effect zien op cellijnen die resistent zijn voor doxorubicine en vinblastine.

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 17 van 27

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-glycoproteïneMDR tot expressie brengen (vincristine- en doxorubicineresistente P388 leukemie).

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

### Klinische gegevens

#### Bij combinatietherapie in de eerstelijnsbehandeling van metastaserend colorectaal carcinoom

##### **Bij combinatietherapie met folinezuur en 5-fluorouracil**

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

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

	<b>Combinatietherapie</b>		<b>Wekelijks doseringsschema</b>		<b>Tweewekelijks doseringsschema</b>	
	<i>N=198</i>		<i>N=50</i>		<i>N=148</i>	
	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 (mnd)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-waarde	P<0,001		NS		P=0,001	
Mediane duur van respons (mnd)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-waarde	NS		P=0,043		NS	

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 18 van 27

Mediane duur van respons en stabilisatie (mnd)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-waarde	P<0,001		NS		P=0,003	
Mediane tijd tot falen van de therapie (mnd)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-waarde	P=0,0014		NS		P<0,001	
Mediane overleving (mnd)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-waarde	P=0,028		NS		P=0,041	

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinezuur

NS: niet significant

\*: als per protocol populatie-analyse

Bij het wekelijks doseringsschema was de frequentie van ernstige diarree 44,4% bij patiënten behandeld met irinotecan in combinatie met 5FU/FA en 25,6% bij patiënten behandeld met alleen 5FU/FA. De frequentie van ernstige neutropenie (aantal neutrofielen <500/ mm<sup>3</sup>) was 5,8% bij de patiënten behandeld met irinotecan in combinatie met 5FU/FA en 2,4% bij patiënten behandeld met alleen 5FU/FA.

Bovendien was in de groep behandeld met irinotecancombinatietherapie 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 irinotecancombinatiegroep. Hoewel dit verschil niet significant was, laat dit zien dat effectiviteit van irinotecan in combinatietherapie kan worden bereikt zonder de kwaliteit van het leven aan te tasten.

### **Bij combinatietherapie met bevacizumab**

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde klinische fase III studie is de combinatie van bevacizumab met IRINOTECAN EUGIA/5-FU/FA voor de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom geëvalueerd (studie AVF2107g). Het toevoegen van bevacizumab aan de combinatie van IRINOTECAN EUGIA/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.

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 19 van 27

De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van studie AVF2107g zijn in onderstaande tabel samengevat.

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

<sup>a</sup>5 mg/kg elke 2 weken. <sup>b</sup>Relatief ten opzichte van controle-arm.

#### In 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%.

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 20 van 27

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

Variabele/statistiek	Gehele populatie		Populatie K-ras wild-type	
	Cetuximab plus FOLFIRI (n=599)	FOLFIRI (n=599)	Cetuximab plus FOLFIRI (n=172)	FOLFIRI (n=176)
<b>ORR</b>				
% (95% BI)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
p-waarde	0,0038		0,0025	
<b>PFS</b>				
Hazard ratio (95% BI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
p-waarde	0,0479		0,0167	

BI = betrouwbaarheidsinterval, FOLFIRI = irinotecan plus 5-FU/FA per infuus, ORR = objectieve responspercentage (objective response rate / patiënten met complete of partiële respons), PFS = progressievrije overleving (progression-free survival)

### Bij combinatietherapie met capecitabine

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

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

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 21 van 27

door een rustperiode van 7 dagen), oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> als een infuus met een inlooptijd van 2 uur op dag 1 elke 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een infuus met een inlooptijd van 30 tot 90 minuten op dag 1 elke 3 weken). Progressievrije overleving op 6 maanden in de intenti-on-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).

### **Bij monotherapie in de tweedelijsbehandeling van metastaserend colorectaal carcinoom:**

Er zijn klinische fase II/III-onderzoeken verricht volgens het driewekelijkse doseringsschema bij meer dan 980 patiënten met metastaserend colorectaal carcinoom bij wie voorafgaande behandelingsregime met 5-fluorouracil gefaald had. De werkzaamheid van IRINOTECAN EUGIA werd beoordeeld bij 765 patiënten met gedocumenteerde progressie bij behandeling met 5-fluorouracil ten tijde van toelating tot het onderzoek.

	Fase III					
	IRINOTECAN EUGIA versus			IRINOTECAN EUGIA versus 5-FU		
	IRINOTECAN EUGIA	ondersteunen de zorg n=90	p-waarde	IRINOTECAN EUGIA	5-FU 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 irinotecanbevattende cytotoxische therapie**

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 22 van 27

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 irinotecanbevattende cytotoxische therapie faalde, kreeg de combinatietherapie. Zij hadden tenminste 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 cetuximabmonotherapie (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
<b>Cetuximab + irinotecan</b>									
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
<b>Cetuximab</b>									
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 tenminste 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 cetuximabmonotherapie, 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/m<sup>2</sup> 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

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 23 van 27

Defase I studie bij 60 patiënten met een doseringsschema van een 30 minuten durende intraveneuze infusie van 100 tot 750 mg/m<sup>2</sup> elke 3 weken, het verdelingsvolume tijdens de steady state V<sub>ss</sub>: 157 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* was de plasma-eiwitbinding van irinotecan en SN-38 respectievelijk ongeveer 65% en 95%.  
Biotransformatie

Metabolismestudies met <sup>14</sup>C-gelabeld middel hebben aangetoond dat meer dan 50% van een intraveneus toegediende dosis irinotecan in ongewijzigde vorm wordt uitgescheiden, met 33% in de faeces 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 carboxylesterases. 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 terminale piperidineringsring door cytochroom P450 3A enzymen resulterend in een aminopentanoïnezuurderivaat (APC) en een primair aminederivaat (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 significant 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/m<sup>2</sup> elke drie weken, vertoonde irinotecan een bifasisch of trifasisch eliminatieprofiel. De gemiddelde plasmaklaring was 15 l/u/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> irinotecandosis tot de blootstelling aan een plasmaspiegel die vergelijkbaar is met die zoals gevonden bij 350 mg/m<sup>2</sup> 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 driecompartimenten- 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 Eugia (bijv. leukopenie en diarree) houden verband met blootstelling (AUC) aan onveranderde stof en metaboliet SN-38. Sig-

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2508      Pag. 24 van 27
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

nificante 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

Uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) is betrokken bij de metabole deactivering van SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan, tot inactief SN-38-glucuronide (SN-38G). Het UGT1A1-gen is zeer polymorf, wat resulteert in variabele metabolische capaciteiten bij individuen. 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) lopen een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen zoals neutropenie en diarree na toediening van irinotecan, als gevolg van SN-38-accumulatie. Volgens gegevens van verschillende meta-analyses is het risico hoger voor patiënten die irinotecan-doses >180 mg/m<sup>2</sup> krijgen (zie rubriek 4.4).

Om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, kan UGT1A1-genotypering 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 vrijwel 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 micronucleustest bij muizen.

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

Bij ratten die 13 weken lang eenmaal per week werden behandeld met de maximale dosis van 150 mg/m<sup>2</sup> (wat minder dan de helft van de aanbevolen dosis voor mensen is), werden 91 weken na het einde van de behandeling geen tumoren waargenomen die verband hielden met de behandeling.

Onderzoek naar de toxiciteit van irinotecan na eenmalige en herhaalde toediening werd uitgevoerd bij muizen, ratten en honden. De belangrijkste toxische effecten werden waargenomen in de hemopoëtische en lymfatische systemen. Bij honden werd uitgestelde diarree gemeld met atrofie en 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.

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2508      Pag. 25 van 27
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

## 6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E420), melkzuur, natriumhydroxide (tot pH 3,5), zoutzuur (tot pH 3,5 indien nodig) en Water voor injectie.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, met uitzondering van die welke genoemd zijn in rubriek 6.6.

### 6.3 Houdbaarheid

#### Flacon vóór openen

3 jaar.

#### Na openen

De inhoud dient onmiddellijk na openen te worden gebruikt.

#### Na reconstitutie

Chemische en fysische stabiliteit van het product na verdunning in de aanbevolen oplosmiddelen voor infusie (zie rubriek 6.6) is aangetoond gedurende 24 uur bij 30°C en gedurende 48 uur bij 2-8°C. Uit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na reconstitutie te worden gebruikt, tenzij de methode van opening van de flacon en reconstitutie het risico van microbiologische besmetting uitsluiten. Indien de gereconstitueerde oplossing niet direct wordt toegediend, zijn de opslagcondities en periode een risico voor de gebruiker.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Bewaar dit product in de originele verpakking ten einde tegen licht te beschermen. Product niet bevriezen. Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde product, zie rubriek 6.3.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine glazen flacons (type I glas) met broombutylrubber stop en metalen kapje (aluminium) met polypropyleen inlage. De flacon is verpakt met of zonder een beschermende plastic omverpakking.

#### Verpakkingsgrootte:

1 x 2 ml flacon  
1 x 5 ml flacon  
5 x 5 ml flacon  
1 x 15 ml flacon  
1 x 25 ml flacon

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 26 van 27

### Verwerking

Zoals met alle antineoplastische stoffen dient irinotecan met voorzichtigheid bereid en verwerkt te worden. Reconstitutie dient te worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden bij getraind personeel in een speciale ruimte. Voorzorgsmaatregelen dienen te zijn genomen teneinde contact met de huid en slijmvliezen te voorkomen.

### Instructies bij verwerking

Irinotecan Eugia concentraat voor infusie is bestemd voor intraveneuze infusie, uitsluitend na verdunning in de aanbevolen reconstitutievlloeistoffen, te weten 0,9% natriumchloride of 5% glucoseoplossing voor infusie. Voor de bereiding dient de gewenste hoeveelheid Irinotecan Eugia aseptisch in een gekalibreerde injectiespuit te worden opgezogen en geïnjecteerd in een 250 ml infuusfles of –zak. Vervolgens dient de infuusvlloeistof goed te worden gemengd door handmatig schudden. Indien er een neerslag mocht ontstaan in de flacons of na reconstitutie, dan dient het product te worden vernietigd volgens de geldende procedures voor cytotoxische stoffen.

### Bescherming bij bereiding van Irinotecan Eugia oplossing voor infusie

1. Een aseptische ruimte dient te worden gebruikt, met handschoenen en beschermende kleding. Als er geen aseptische ruimte beschikbaar is dienen eveneens een mondkapje en een beschermingsbril te worden gedragen.
2. Open containers, zoals flacons en infusieflessen en gebruikte canules, naalden, katheters, slangen en resten cytostatica dienen te worden beschouwd als gevaarlijk afval en dienen derhalve te worden afgevoerd volgens de daarvoor geldende regels.
3. De volgende instructies dienen te worden gevolgd bij knoeien:
  - Draag beschermende kleding
  - Gebroken glas dient in de container voor gevaarlijk afval te worden gedeponneerd
  - Besmette oppervlakten dienen te worden gespoeld met veel koud water.
  - De gespoelde oppervlakten dienen daarna grondig te worden gereinigd en de materialen die voor de reiniging zijn gebruikt dienen als besmet afval te worden afgevoerd.
4. In het geval dat Irinotecan Eugia in contact is gekomen met de huid, dient de huid te worden gespoeld met veel stromend water en daarna gewassen met zeep en water. In geval van contact met slijmvliezen, dient het oppervlak grondig te worden gespoeld met water. Als er reacties optreden neem dan contact op met uw arts.
5. Indien Irinotecan Eugia in contact komt met de ogen, spoel ze dan uit met ruim water. Neem direct contact op met een oogarts.

### Vernietiging

Alle materialen die zijn gebruikt voor verwerking, toediening of anderszins in contact zijn geweest met irinotecan dienen volgens de geldende regels te worden behandeld als cytotoxische materialen.

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

Eugia Pharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2, Valletta  
Waterfront, Floriana  
FRN 1914, Malta

<b>Irinotecan Eugia 20 mg/ ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 34729</b>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2508      Pag. 27 van 27

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

Irinotecan Eugia 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie is ingeschreven in het register onder RVG 34729.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 december 2007

Datum van hernieuwing van de vergunning 31 mei 2009

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en de opmaak: 25 maart 2026