

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irinotecan HCl-trihydraat Fresenius Kabi 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).

Eén injectieflacon van 2 ml bevat 40 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat

Eén injectieflacon van 5 ml bevat 100 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat

Eén injectieflacon van 15 ml bevat 300 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat

Eén injectieflacon van 25 ml bevat 500 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml bevat 45 mg sorbitol (E420) per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Het concentraat is een lichtgeel gekleurde oplossing, vrij van zichtbare partikels.

pH: 3,0 tot 3,8

Osmolariteit: 250 tot 400 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Irinotecan HCl-trihydraat Fresenius Kabi is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een 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 waarbij een gangbaar behandelingschema waarin 5-fluorouracil was opgenomen, faalde.

Irinotecan HCl-trihydraat in combinatie met cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met expressie van de 'epidermale groeifactorreceptor'(EGFR), RAS wild-type gemetastaseerd colorectaal carcinoom, die geen voorafgaande behandeling voor gemetastaseerde ziekte hebben gekregen of na falen van cytotoxische therapie met inbegrip van irinotecan HCl-trihydraat (zie rubriek 5.1).

Irinotecan in combinatie met 5-fluorouracil, folinezuur en bevacizumab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met een metastatisch

carcinoom van het colon of het rectum.

Irinotecan HCl-trihydraat 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 HCl-trihydraat Fresenius Kabi, oplossing voor infusie dient te worden geïnfundeed in een perifere of centrale vene.

Aanbevolen dosering

In monotherapie (bij eerder behandelde patiënten)

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

In combinatietherapie (bij nog niet eerder behandelde patiënten)

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

- Irinotecan plus 5FU/FA in een tweewekelijks schema

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

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

Normaal wordt dezelfde dosis irinotecanhydrochloridetrihydraat gebruikt als in de laatste cycli van de voorgaande irinotecan-behandeling. Irinotecan dient niet eerder dan 1 uur na het einde van de cetuximab infusie toegediend worden.

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 HCl-trihydraat met capecitabine.

Aanpassingen van de dosering

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

Bij het begin van een volgende infuus-behandeling dient de dosering van irinotecanhydrochloridetrihydraat en indien van toepassing van 5FU te worden verminderd in overeenstemming met de ernstigste Graad van bijwerkingen die tijdens het voorgaande infuus werd waargenomen. De behandeling dient met 1 tot 2 weken te worden uitgesteld, tot de behandelingsgerelateerde bijwerkingen opgelost zijn.

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

- hematologische toxiciteit [neutropenie Graad 4, febriële neutropenie (neutropenie Graad 3-4 en koorts Graad 2-4), trombocytopenie en leukopenie (Graad 4)],
- niet-hematologische toxiciteit (Graad 3-4).

Wanneer cetuximab toegediend wordt in combinatie met irinotecan moeten de aanbevelingen voor dosisaanpassingen gevolgd worden in overeenkomst met de productinformatie van dit geneesmiddel.

Bij gebruik in combinatie met capecitabine bij patiënten van 65 jaar of ouder, wordt een reductie van de startdosis capecitabine tot 800 mg/m² tweemaal daags aanbevolen in overeenkomst met de samenvatting van de productkenmerken voor capecitabine. Voor aanbevelingen met betrekking tot dosisaanpassingen in combinatiebehandeling verwijzen wij u eveneens naar de samenvatting van productkenmerken van capecitabine.

Duur van de behandeling

De behandeling met irinotecan dient te worden voortgezet tot er een objectieve progressie van de aandoening of een onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een verminderde leverfunctie

In monotherapie: Bilirubinespiegels [tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)] bij patiënten met performance status ≤ 2 dienen de startdosering van irinotecan te bepalen. Bij patiënten met een hyperbilirubinemie en een protrombinetijd groter dan 50%, is de klaring van irinotecan gedaald (zie rubriek 5.2) zodat het gevaar voor hepatotoxiciteit verhoogd is. Daarom moet het bloedbeeld van deze patiënten wekelijks gecontroleerd worden.

- Bij patiënten met een bilirubinegehalte tot meer dan 1,5 maal de ULN, is de aanbevolen dosering irinotecanhydrochloridetrihydraat 350 mg/m².
- Bij patiënten met een bilirubinegehalte van 1,5 tot 3 maal de ULN, is de aanbevolen dosering irinotecanhydrochloridetrihydraat 200 mg/m².
- Patiënten met een bilirubinegehalte van meer dan 3 maal de ULN mogen niet met irinotecanhydrochloridetrihydraat behandeld worden (zie rubriek

4.3 en 4.4).

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met een leverfunctiestoornis die behandeld worden door Irinotecan HCl-trihydraat in een combinatietherapie.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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

Ouderen

Bij ouderen werd geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd. Voor deze patiënten moet de dosering evenwel zorgvuldig gekozen worden wegens de grotere frequentie van verminderde biologische functies. Deze patiënten dienen intensiever te worden bewaakt (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Irinotecan HCl-trihydraat 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(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Borstvoeding (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Bilirubine > 3 maal de bovengrens van de normaal waarde (zie rubriek 4.4).
- Ernstige beenmerginsufficiëntie.
- WHO performantiestatus > 2.
- Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid (zie rubriek 4.5).
- Levende verzwakte vaccins (zie rubriek 4.5).

Voor bijkomende contra-indicaties voor cetuximab of bevacizumab of capecitabine, zie de productinformatie van deze geneesmiddelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van irinotecan moet beperkt worden tot afdelingen die gespecialiseerd zijn in de toediening van cytotoxische chemotherapie en toediening mag alleen gebeuren onder supervisie van een arts die bevoegd is voor het gebruik van chemotherapie bij de behandeling van kanker.

Gezien de aard en de incidentie van ongewenste effecten mag irinotecan in de

volgende gevallen alleen worden voorgeschreven na afweging van de te verwachten voordelen en de mogelijke therapeutische risico's:

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

Bij gebruik van irinotecan in monotherapie, wordt het gewoonlijk voorgeschreven volgens het driewekelijkse doseringsschema. Een wekelijks doseringsschema (zie rubriek 5) kan evenwel overwogen worden voor patiënten waarbij een intensievere begeleiding nodig is of die een verhoogd gevaar voor ernstige neutropenie vertonen.

Late (uitgestelde) diarree

Patiënten moeten gewezen worden op de mogelijkheid van laattijdige diarree, d.i. méér dan 24 uur na de toediening van irinotecan en op een willekeurig tijdstip vóór de volgende cyclus. Bij monotherapie was de mediaan van de tijd van de eerste vloeibare stoelgang 5 dagen na de infusie van irinotecan. In dit geval moeten de patiënten hun arts snel op de hoogte brengen en onmiddellijk met de gepaste behandeling beginnen.

Patiënten met een verhoogd gevaar voor diarree zijn patiënten die in het verleden een radiotherapie van het abdomen of het bekken hebben gehad, patiënten met een initiële hyperleukocytose, patiënten met een WHO performance status ≥ 2 en vrouwen. Diarree die niet op de juiste wijze wordt behandeld, kan levensbedreigend zijn, vooral bij patiënten die tevens een neutropenie vertonen.

Zodra een eerste vloeibare stoelgang optreedt, dient de patiënt te beginnen met het drinken van grote hoeveelheden elektrolytenhoudende dranken en moet onmiddellijk met een geschikte behandeling tegen diarree worden gestart. Deze behandeling tegen diarree moet voorgeschreven worden door de afdeling waar irinotecan werd toegediend. Na het ontslag uit het ziekenhuis dienen de patiënten de voorgeschreven geneesmiddelen mee te krijgen, zodat zij diarree kunnen behandelen zodra deze zich voordoet. Zodra zich een diarree voordoet, moeten zij bovendien hun arts of de afdeling die irinotecan heeft toegediend op de hoogte brengen.

De thans aanbevolen behandeling van diarree bestaat uit hoge doses loperamide (4 mg als startdosis en daarna 2 mg om de 2 uur). Deze therapie dient nog gedurende 12 uur na de laatste vloeibare stoelgang voortgezet te worden en mag niet gewijzigd worden. Loperamide mag in geen enkel geval langer dan 48 uur in deze dosering toegediend worden wegens de kans op een paralytische ileus, en niet korter dan 12 uur.

Als de diarree gepaard gaat met ernstige neutropenie (aantal neutrofielen <500 cellen/mm³) moet bovendien een profylactische behandeling met een oraal breedspectrumantibioticum aan de behandeling van diarree toegevoegd worden.

Naast de behandeling met antibiotica wordt in de volgende gevallen een opname in de

kliniek voor de behandeling van diarree aanbevolen:

- als de diarree gepaard gaat met koorts,
- als de diarree ernstig is (met noodzaak van intraveneuze rehydratie),
- als de diarree langer dan 48 uur aanhoudt na het instellen van een behandeling met hoge doses loperamide.

Loperamide mag niet als preventieve behandeling worden gegeven, zelfs niet aan patiënten die tijdens eerdere cycli een laattijdige diarree hebben vertoond.

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

Hematologie

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

Tijdens een irinotecan behandeling wordt een wekelijkse controle van het bloedbeeld aanbevolen. Patiënten dienen zich bewust te zijn van het gevaar voor neutropenie en van de betekenis van koorts. Neutropenie met koorts (temperatuur > 38 °C en neutrofielen ≤ 1000 cellen/mm³) moet dringend in de kliniek met intraveneuze breed spectrumantibiotica behandeld worden.

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

Bij patiënten met ernstige diarree is er een groter gevaar voor infecties en hematologische toxiciteit. Bij patiënten met ernstige diarree dient een volledige controle van het bloedbeeld te worden uitgevoerd.

Leverfunctiestoornis

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

Een wekelijkse controle van het bloedbeeld is noodzakelijk bij patiënten met bilirubinespiegels tussen 1,5 en 3 maal de ULN, wegens de verminderde klaring van irinotecan (zie rubriek 5.2) en derhalve het verhoogde gevaar voor hemotoxiciteit in deze patiëntengroep. Voor patiënten met een bilirubinespiegel groter dan 3 maal de ULN (bovengrens van de normaalwaarde) (zie rubriek 4.3).

Patiënten met verminderde UGT1A1 activiteit

Patiënten die een slechte metaboliseerder zijn van UGT1A1, zoals patiënten met het syndroom van Gilbert (bv. 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 de hoogte van de irinotecan-dosis.

Hoewel een precieze verlaging van de startdosis niet is vastgesteld, moet een verlaagde startdosis irinotecan worden overwogen voor patiënten die trage metabolisateurs van UGT1A1 zijn, met name patiënten die doses >180 mg/m² toegediend krijgen of kwetsbare patiënten. De toepasselijke klinische richtlijnen dienen in acht te worden genomen voor dosisaanbevelingen bij deze patiëntenpopulatie. 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 klinisch nut van genotypering vóór de behandeling is onzeker, aangezien UGT1A1 polymorfisme niet verantwoordelijk is voor alle toxiciteit van irinotecan therapie (zie rubriek 5.2).

Misselijkheid en braken

Vóór elke behandeling met Irinotecan wordt een preventieve behandeling met een antiemeticum aanbevolen. Misselijkheid en braken werden frequent gemeld. Patiënten met braken en uitgestelde diarree moeten zo snel mogelijk voor behandeling in de kliniek opgenomen worden.

Acuut cholinergisch syndroom

In geval van een acuut cholinergisch syndroom (gedefinieerd als vroegtijdige diarree en diverse andere tekenen en symptomen zoals zweten, abdominale krampen, miose en toegenomen salivatie) moet atropinesulfaat (0,25 mg subcutaan) toegediend te worden, tenzij dit klinisch gecontra-indiceerd is (zie rubriek 4.8).

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met astma. Bij patiënten die een acuut en ernstig cholinergisch syndroom hebben vertoond, wordt bij de volgende toedieningen van irinotecan het preventieve gebruik van atropinesulfaat aanbevolen.

Ademhalingsstelselaandoeningen

Een interstitiële longaandoening in de vorm van een longinfiltratie is zeldzaam bij behandeling met irinotecan. Een interstitiële longaandoening kan fataal zijn. Mogelijke risicofactoren voor het ontstaan van interstitiële longaandoeningen omvatten pneumotoxische geneesmiddelen, radiotherapie en *colony stimulating factors*. Patiënten met risicofactoren moeten vóór en tijdens behandeling met irinotecan van nabij gecontroleerd worden op respiratoire symptomen.

Extravasatie

Hoewel irinotecan geen bekende vesicans is, moet extravasatie voorkomen worden en moet de toedieningsplaats gecontroleerd 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, moet de dosis Irinotecan HCl-trihydraat Fresenius Kabi in deze populatie met voorzichtigheid vastgesteld worden (zie rubriek 4.2).

Patiënten met een inflammatoire darmziekte en/of een darmobstructie

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

Nierfunctiestoornissen

Er zijn stijgingen van het serumcreatinine of van ureum in het bloed waargenomen. Er zijn gevallen geweest van acuut nierfalen. Deze voorvallen werden over het algemeen toegeschreven aan complicaties door infectie of aan dehydratie ten gevolge van nausea, braken of diarree. Er zijn ook zeldzame gevallen van stoornissen van de nierfunctie door tumorlyssyndroom gemeld.

Bestraling

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

Hartaandoeningen

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

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

Bloedvataandoeningen

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

Overige

Zeldzame gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie of circulatoire insufficiëntie werden waargenomen bij patiënten met episodes van dehydratie als gevolg van diarree en/of braken, of sepsis.

Anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden/mannen:

Vanwege de mogelijkheid van genotoxiciteit dienen vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden het advies te krijgen om uiterst effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis irinotecan. Vanwege de mogelijkheid van genotoxiciteit dienen mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden het advies te krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis irinotecan (zie rubriek 4.6).

Borstvoeding

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

Het gelijktijdige gebruik van irinotecan met sterke remmers (bv, ketoconazol) of induceerders (bv. rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, apalutamide) van CYP3A4, kan het metabolisme van irinotecan beïnvloeden en moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

Dit middel bevat 45 mg sorbitol in elke ml concentraat. 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 (23mg) 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.

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

Overige combinaties

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie

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

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

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van irinotecan bij zwangere vrouwen. Irinotecan bleek embryotoxisch en teratogeen te zijn bij dieren (zie rubriek 5.3). Op basis van de resultaten van onderzoek bij dieren en het werkingsmechanisme van irinotecan, mag dit geneesmiddel niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Irinotecan heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De patiënten moeten gewaarschuwd worden voor mogelijke duizeligheid of visusstoornissen die binnen 24 uur na toediening van irinotecan kunnen optreden. Hen moeten aangeraden worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen als deze symptomen zich voordoen.

4.8 Bijwerkingen

KLINISCHE STUDIES

Uit studies naar metastaserende colorectale kanker werden uitvoerige gegevens over bijwerkingen verzameld; de frequenties worden hieronder getoond. De bijwerkingen in andere indicaties zullen naar verwachting vergelijkbaar zijn met de bijwerkingen bij colorectale kanker.

De vaakst voorkomende ($\geq 1/10$), dosisbeperkende bijwerkingen van irinotecan zijn vertraagde diarree (die meer dan 24 uur na de toediening optreedt) en bloedaandoeningen zoals neutropenie, anemie en trombocytopenie.

Neutropenie is een dosisbeperkend toxisch effect. Neutropenie was reversibel en niet cumulatief; het mediane aantal dagen tot nadir bedroeg 8 dagen ongeacht het gebruik in monotherapie of in combinatietherapie.

Zeer vaak werd een ernstig, voorbijgaand, acuut cholinergisch syndroom waargenomen.

De belangrijkste symptomen werden gedefinieerd als vroege diarree en diverse andere symptomen zoals buikpijn, zweten, miose en toename van de speekselsecretie tijdens of binnen 24 uur na de infusie van irinotecan. Deze symptomen verdwijnen na toediening van atropine (zie rubriek 4.4).

MONOTHERAPIE

De volgende bijwerkingen worden beschouwd als mogelijk of waarschijnlijk veroorzaakt door de toediening van irinotecan en werden gemeld bij 765 patiënten die de aanbevolen dosis van 350 mg/m² in monotherapie ontvingen. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst gepresenteerd. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$) en zeer zelden ($<1/10.000$).

Bijwerkingen gemeld met Irinotecan in monotherapie (350 mg/m² met een schema van elke 3 weken)		
medDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie
	Zeer vaak	Anemie
	Vaak	Trombocytopenie
	Vaak	neutropenie met koorts

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Afgenomen eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinergisch syndroom
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Zeer vaak	Braken
	Zeer vaak	misselijkheid
	Zeer vaak	Buikpijn
	Vaak	Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecie (reversiebel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Ontsteking van slijmvliezen
	Zeer vaak	Koorts
	Zeer vaak	Asthenie
Onderzoeken	Vaak	Verhoogdcreatinine in het bloed
	Vaak	Verhoogde transaminasen (ALAT en ASAT)
	Vaak	Verhoogd bilirubine in bloed
	Vaak	Verhoogdalkalische fosfatase in het bloed

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (monotherapie)

Ernstige diarree werd waargenomen bij 20% van de patiënten die de aanbevelingen voor de behandeling van diarree volgden. Bij 14% van de evalueerbare cycli is er een ernstige diarree opgetreden. De mediane tijd tot het begin van de eerste vloeibare ontlasting was 5 dagen na het infuus van irinotecan.

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

Constipatie 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 patiënten. Van de evalueerbare cycli had 18% een aantal neutrofielen lager dan 1.000 cellen/mm³, waarvan 7,6% met een aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³.

Volledig herstel werd gewoonlijk bereikt op dag 22.

Febriele neutropenie 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 bij ongeveer 5,3% van de patiënten (1,1% van de cycli) gingen ze gepaard met ernstige neutropenie en in 2 gevallen leidde dit tot de dood..

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

Trombocytopenie (< 100.000 cellen/mm³) werd waargenomen bij 7,4% van de patiënten en in 1,8% van de cycli; 0,9% met een aantal plaatjes > 50.000 cellen/mm³ en in 0,2% van de cycli. Bijna alle patiënten vertoonden een herstel op dag 22.

Acuut cholinergisch syndroom

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

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

Pyrexie in afwezigheid van een infectie en zonder concomiterende ernstige neutropenie trad op bij 12% van de patiënten die monotherapie kregen.

Laboratoriumonderzoeken

Een voorbijgaande en lichte tot matige stijging van de serumconcentraties van de transaminasen, alkalische fosfatase of bilirubine werd waargenomen bij respectievelijk 9,2%, 8,1% en 1,8% van de patiënten, bij afwezigheid van progressieve levermetastasen.

Een voorbijgaande lichte tot matige stijging van de serumcreatininespiegels is waargenomen bij 7,3% van de patiënten.

COMBINATIETHERAPIE

De bijwerkingen die in deze rubriek worden vermeld, zijn bijwerkingen van irinotecan.

Er zijn geen aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel van irinotecan wordt beïnvloed door cetuximab en *vice versa*. In combinatie met cetuximab zijn extra bijwerkingen gemeld, maar dat waren bijwerkingen die te verwachten waren met cetuximab (zoals acneachtige huiduitslag 88%). Voor informatie over de bijwerkingen van irinotecan in combinatie met cetuximab, zie ook de respectieve samenvatting van de productkenmerken.

De bijwerkingen die werden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met capecitabine in combinatie met irinotecan, naast de bijwerkingen die worden gezien met capecitabine in monotherapie of die worden gezien met een hogere frequentie dan met capecitabine in monotherapie, omvatten: zeer vaak, alle graden bijwerkingen: trombose/embolie; vaak, alle graden bijwerkingen: overgevoeligheid, cardiale ischemie/myocardinfarct; vaak, Graad 3 en Graad 4 bijwerkingen: neutropenie met koorts. Voor volledige informatie over de bijwerkingen van capecitabine, zie de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine.

Graad 3 en Graad 4 bijwerkingen die werden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met capecitabine in combinatie met irinotecan en bevacizumab, naast de bijwerkingen die worden gezien met capecitabine in monotherapie of die worden gezien met een hogere frequentie dan met capecitabine in monotherapie, omvatten: vaak, Graad 3 en Graad 4 medicamenteuze bijwerkingen: neutropenie, trombose/embolie, hypertensie en cardiale ischemie/myocardinfarct. Voor volledige informatie over de bijwerkingen van capecitabine en bevacizumab zie de respectieve samenvatting van de productkenmerken van capecitabine en bevacizumab.

Graad 3 hypertensie was het voornaamste significante risico bij toevoeging van bevacizumab aan een bolus Irinotecan /5-FU/FA. Daarnaast was er een lichte stijging van de chemotherapeutische bijwerkingen diarree en leukopenie Graad 3/4 met dit schema in vergelijking met patiënten die alleen de bolus Irinotecan /5-FU/FA kregen. Raadpleeg voor meer informatie over bijwerkingen in combinatie met bevacizumab, de samenvatting van de productkenmerken van bevacizumab.

Irinotecan is onderzocht in combinatie met 5-FU en FA bij metastaserende colorectale kanker.

Veiligheidsgegevens over bijwerkingen van klinische studies tonen aan dat mogelijk of waarschijnlijk gerelateerde bijwerkingen NCI Graad 3 of 4 zeer vaak betrekking hebben op bloed- en lymfestelselaandoeningen, maag-darmstelselaandoeningen en huid- en onderhuidaandoeningen volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen.

De volgende bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk een gevolg zijn van de toediening van irinotecan werden gemeld bij 145 patiënten die behandeld werden met een combinatie van irinotecan en 5FU/FA in een 2-wekelijks schema met de aanbevolen dosis van 180 mg/m²

Bijwerkingen gemeld met irinotecan in monotherapie (180mg/m² met een schema van elke 2 weken)		
MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeervaaak	Trombocytopenie
	Zeervaaak	Neutropenie
	Zeervaaak	Anemie
	Vaak	neutropenie met koorts
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeervaaak	Afgenomen eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeervaaak	Cholinergisch syndroom
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeervaaak	Diarree
	Zeervaaak	Braken
	Zeervaaak	misselijkheid
	Vaak	Buikpijn
	Vaak	Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeervaaak	Alopecie (reversiebel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeervaaak	Ontsteking van slijmvliezen
	Zeervaaak	Asthenie
	Vaak	koorts
Onderzoeken	Zeervaaak	Verhoogde transaminasen (ALAT en ASAT)
	Zeervaaak	Verhoogd bilirubine in bloed
	Zeervaaak	Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (combinatietherapie)

Ernstige diarree is waargenomen bij 13,1% van de patiënten die de aanbevelingen voor de behandeling van diarree volgden. Bij 3,9% van de evalueerbare cycli is ernstige diarree opgetreden.

Er is een lagere incidentie van **ernstige misselijkheid en braken** waargenomen (respectievelijk 2,1% en 2,8% van de patiënten).

Constipatie als gevolg van Irinotecan 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 patiënten. Van de evalueerbare cycli had 67,3% een aantal neutrofielen lager dan 1.000 cellen/mm³, waarvan 2,7% met een aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³. Een volledig herstel werd gewoonlijk bereikt binnen 7-8 dagen.

Febriele Neutropenie 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 gingen gepaard met ernstige neutropenie bij ongeveer 2,1% van de patiënten (0,5% van de cycli), en hadden in 1 geval de dood tot gevolg.

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

Trombocytopenie (< 100.000 cellen/mm³) werd waargenomen bij 32,6% van de patiënten en in 21,8% van de cycli. Er werd geen ernstige trombocytopenie (< 50.000 cellen/mm³) waargenomen.

Acuut cholinergisch syndroom

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

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

Pyrexie in afwezigheid van een infectie en zonder concomiterende ernstige neutropenie trad op bij 6,2% van de patiënten die combinatietherapie kregen

Laboratoriumonderzoeken

Voorbijgaande serumspiegels (Graad 1 en 2) van ALAT, ASAT, alkalische fosfatase of bilirubine werden waargenomen bij respectievelijk 15%, 11%, 11% en 10% van de patiënten, zonder aanwezigheid van progressieve levermetastasen. Voorbijgaande Graad 3 werd waargenomen bij respectievelijk 0%, 0%, 0% en 1% van de patiënten. Graad 4 werd niet waargenomen.

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

In zeldzame gevallen werden hypokaliëmie en hyponatriëmie gemeld, meestal als gevolg van diarree en braken

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

De volgende medicamenteuze bijwerkingen werden ook gemeld in klinische studies met irinotecan: pijn, sepsis, anorectale stoornis, GI candida-infectie, hypomagnesiëmie, uitslag, huidtekenen, loopstoornissen, verwardheid, hoofdpijn, syncope, blozen, bradycardie, urineweginfectie, borstpijn, gammaglutamyltransferase verhoogd, extravasatie en tumorlyssyndroom, cardiovasculaire stoornis (angina pectoris, hartstilstand, myocardinfarct, myocardiale ischemie, perifere vasculaire stoornis, vasculaire stoornis) en trombo-embolische voorvallen (arteriële trombose, cerebraal infarct, cerebrovasculair accident, diepe veneuze trombose, perifere embolie, longembolieën, tromboflebitis, trombose en plotselinge dood). (zie rubriek 4.4.)

POSTMARKETINGBEWAKING

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

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomembraneuze colitis waarvan er één bacteriologisch gedocumenteerd is (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepsis • Schimmelinfecties* • Virale infecties[†]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocytopenie met trombocytenantilichamen
Immuunsysteemaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Overgevoeligheidsreactie • 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 van doorgaans voorbijgaande aard, in sommige gevallen werd het voorval toegeschreven aan het cholinergische syndroom dat werd waargenomen tijdens of vlak na de infusie van irinotecan • Paresthesie • Onwillekeurige spiercontracties
Hartaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertensie (tijdens of na de infusie) • Cardiaal en circulatoir falen*[†]
Bloedvataandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie[†]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitiële longziekte in de vorm van longinfiltraten komt soms voor tijdens behandeling met irinotecan; Er werden vroege effecten zoals dyspneu gemeld (zie rubriek 4.4) • Dyspneu (zie rubriek 4.4) • Hik
Maag-darmstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Intestinale obstructie • Ileus: er werden eveneens gevallen van ileus zonder voorafgaande colitis gemeld • Megacolon • Gastro-intestinale bloeding • Colitis; in sommige gevallen gecompliceerde colitis met ulceratie, bloeding, ileus of infectie. • Tyflitis

	<ul style="list-style-type: none"> • Ischemische colitis • Ulceratieve colitis • Symptomatische of asymptomatische pancreasenzymen verhoogd • Intestinale perforatie
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"> • Spiercontracties of -krampen
Nier- en urinewegaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Nierinsufficiëntie en acuut nierfalen doorgaans bij patiënten die infecties en/of volumedepletie hebben door ernstige gastro-intestinale toxiciteiten. ‡ • Nierinsufficiëntie‡
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Reacties op de plaats van de infusie
Onderzoeken	<ul style="list-style-type: none"> • Stijging van amylase • Stijging van lipase • Hypokaliëmie • Hyponatriëmie meestal als gevolg van diarree en braken • Transaminasen verhoogd (d.w.z. ASAT en ALAT) in afwezigheid van progressieve levermetastasen werd zeer zelden gemeld

*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.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden kunt u helpen om meer informatie met betrekking tot de veiligheid van dit product voorzien.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn meldingen geweest van mogelijk fatale overdosering na toediening van doses tot ongeveer tweemaal de aanbevolen therapeutische dosis. De meest significante bijwerkingen die werden gemeld waren ernstige neutropenie en ernstige diarree.

Management

Er is geen antidotum voor irinotecan bekend. Maximale ondersteunende zorg moet worden toegediend om dehydratie als gevolg van diarree te voorkomen en om infectieuze complicaties te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Experimentele gegevens

Irinotecan is een semisynthetisch derivaat van camptothecine. Het is een antineoplastisch middel dat werkt als een specifieke remmer van het DNA topo-isomerase I. Het wordt in de meeste weefsels gemetaboliseerd door carboxylesterase tot SN-38, dat actiever bleek dan irinotecan in zuiver 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 eenstrenge 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 vertoonden een cytotoxisch effect op cellijnen die resistent zijn tegen doxorubicine en vinblastine.

Bovendien heeft irinotecan een brede antitumorale werking *in vivo* in muriene tumormodellen (PO3 adenocarcinoom van de ductus pancreaticus, MA16/C mammary adenocarcinoom, C38 en C51 adenocarcinomen van het colon), en tegen menselijke xenotransplantaten (Co-4 adenocarcinoom van de colon, Mx-1 mammary adenocarcinoom, ST-15 en SC-16 adenocarcinomen van de maag). Irinotecan is ook actief tegen tumoren die P-glycoproteïne^{MDR} tot expressie brengen (vincristine- en doxorubicineresistente P388 leukemie).

Naast de antitumorale werking van irinotecan 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 is uitgevoerd bij 385 nog niet eerder behandelde patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die werden behandeld met het tweewekelijkse behandelingschema of het wekelijkse behandelingschema (zie rubriek 4.2). In het tweewekelijkse schema wordt op dag 1 de toediening van 180 mg/m² irinotecanhydrochloridetrihydraat eenmaal per twee weken gevolgd door een folinezuurinfuus (200 mg/m² in een intraveneus infuus gedurende 2 uur) en 5-fluorouracil (400 mg/m² als intraveneuze bolusinjectie, gevolgd door 600 mg/m² gedurende 22 uur per intraveneus infuus). Op dag 2 worden folinezuur en 5-fluorouracil volgens dezelfde doseringsschema's toegediend. In het wekelijkse schema wordt de toediening van 80 mg/m² irinotecanhydrochloridetrihydraat gevolgd door een infuus van folinezuur (500 mg/m² in een intraveneus infuus gedurende 2 uur) en vervolgens door 5-fluorouracil (2300 mg/m² in een 24-uurs intraveneus infuus) gedurende 6 weken.

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

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

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinezuur

NS: niet-significant

*: volgens per protocol populatieanalyse

Bij het wekelijkse doseringsschema was de incidentie 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 incidentie van ernstige neutropenie (aantal neutrofielen <500/mm³) was 5,8% bij de patiënten behandeld met irinotecan in combinatie met 5FU/FA en 2,4% bij patiënten behandeld met alleen 5FU/FA.

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

Voor het vaststellen van de kwaliteit van het leven werd in deze fase III-studie gebruik gemaakt van de EORTC QLQ-C30 vragenlijst. De tijd tot blijvende achteruitgang was consequent later 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 het 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/5FU/FA voor de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd colon of rectumcarcinoom geëvalueerd (studie AVF2107g). Het toevoegen van bevacizumab aan de combinatie van Irinotecan /5FU/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% betrouwbaarheidsinterval	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
Totaal responspercentage		
Percentage (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-waarde		0,0036
Duur van de respons		
Mediane tijd (maanden)	7,1	10,4

25–75 percentiel (maanden)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0
----------------------------	------------	------------

^a 5 mg/kg om de 2 weken.

^b ten opzichte van de controle-arm.

Bij 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 (5FU/FA) per infuus (599 patiënten) vergeleken met dezelfde chemotherapie in de vorm van monotherapie (599 patiënten). De proportie patiënten met K-ras-mutatie in de tumor (wild-type) van de patiëntenpopulatie met beoordeelbare K-ras-status bedroeg 64%.

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

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

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

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 metastaserend colorectaal carcinoom. Achthonderdtwintig (820) Patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel sequentiële behandeling (n=410) of combinatietherapie (n=410). Sequentiële behandeling bestond uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1250 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen), tweedelijnsbehandeling met irinotecan (350 mg/m² op dag 1) en derdelijnscombinatietherapie van capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) met oxaliplatine (130 mg/m² op dag 1). Combinatietherapie bestond uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) in combinatie met irinotecan (250 mg/m² op dag 1) (XELIRI) en tweedelijnsbehandeling met capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) plus oxaliplatine (130 mg/m² op dag 1). Alle behandelingscycli werden toegediend met een interval van 3 weken. Bij de eerstelijnsbehandeling was de mediane progressievrije overleving in de intentio-to-treatpopulatie 5,8 maanden (95%

BI, 5,1 - 6,2 maanden) voor capecitabinemonotherapie en 7,8 maanden (95% BI, 7,0-8,3 maanden) voor XELIRI (p=0,0002).

Gegevens uit een interimanalyse van een multicentrisch, gerandomiseerd, gecontroleerd fase II-onderzoek (AIO KRK 0604) ondersteunen het gebruik van capecitabine met een startdosering van 800 mg/m² gedurende 2 weken elke 3 weken in combinatie met irinotecan en bevacizumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met metastaserend colorectaal carcinoom. Honderdvijftien (115) Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met capecitabine in combinatie met irinotecan (XELIRI) en bevacizumab: capecitabine (800 mg/m² tweemaal daags gedurende 2 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 intention-to-treatpopulatie was 80% (XELIRI plus bevacizumab) versus 74% (XELOX plus bevacizumab). Het totale responspercentage (complete respons plus partiële respons) was 45% (XELOX plus bevacizumab) versus 47% (XELIRI plus bevacizumab).

Bij monotherapie in de tweedelijnsbehandeling van metastaserend colorectaal carcinoom

Klinische fase II/III-onderzoeken zijn uitgevoerd volgens het driewekelijkse schema bij meer dan 980 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom, bij wie voorafgaande therapie met 5-fluorouracil gefaald had. De werkzaamheid van irinotecan is geëvalueerd bij 765 patiënten met een gedocumenteerde progressie tijdens 5-fluorouracilbehandeling ten tijde van toelating tot het onderzoek.

	Fase III					
	Irinotecan versus ondersteunende behandeling			Irinotecan versus 5FU		
	Irinotecan n = 183	supportieve behandeling 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-studies, uitgevoerd bij 455 patiënten met het driewekelijkse toedieningsschema, was de progressievrije overleving na 6 maanden 30% en de mediane overleving 9 maanden. De mediane tijd tot progressie was 18 weken.

Bovendien werden niet-vergelijkende fase II-studies uitgevoerd bij 304 patiënten behandeld volgens het wekelijkse toedieningsschema met een dosis van 125 mg/m² toegediend als intraveneuze infusie gedurende 90 minuten gedurende 4 opeenvolgende weken, gevolgd door 2 weken rust. In deze studies was de mediane tijd tot progressie 17 weken en de mediane overleving 10 maanden. Bij 193 patiënten behandeld volgens het wekelijkse toedieningsschema met een initiële dosis van 125 mg/m² was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van het driewekelijkse toedieningsschema. De mediane tijd tot het moment van de eerste vloeibare stoelgang was 11 dagen.

In combinatie met cetuximab na falen van irinotecanbevattende 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 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 ≥ 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
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 tenminste 6 weken), ORR = 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/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 piperidinering 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 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.

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

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

Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit:

Uridinedifosfaatglucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) is betrokken bij de metabole deactivering van SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan tot inactief SN-38 glucuronide (SN-38G). Het UGT1A1-gen is zeer polymorf, wat een grote variëteit in metabole capaciteit tussen personen tot gevolg heeft. De meest gekarakteriseerde UGT1A1 genetische varianten zijn UGT1A1*28 en UGT1A1*6. Deze variant en andere congenitale deficiënties in de expressie van UGT1A1 (zoals het syndroom van Gilbert en het syndroom van Crigler-Najjar) worden geassocieerd met een verminderde activiteit van dit enzym.

Patiënten die een slechte metaboliseerder zijn van UGT1A1 (bv. 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 accumulatie van SN-38. Volgens gegevens van verschillende meta-analyses is het risico hoger voor patiënten die irinotecan doses >180 mg/m² krijgen (zie rubriek 4.4).

Om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, kan gebruik worden gemaakt van UGT1A1 genotypering. Homozygoot UGT1A1*28 komt met een frequentie van 8-20% voor in de Europese, Afrikaanse, Nabije Oosten en Latino populatie. De *6-variant komt in deze populaties vrijwel niet voor. 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 preklinische veiligheidsonderzoek

Irinotecan en SN-38 bleken *in vitro* mutageen te zijn in de test met chromosoomafwijkingen in CHO-cellen, evenals in de *in vivo* micronucleustest bij muizen.

In de Ames-test bleken ze zonder mutageen potentieel.

Bij ratten die gedurende 13 weken éénmaal per week behandeld werden met de maximale dosis van 150 mg/m² (d.i. minder dan de helft van de aanbevolen dosis bij de mens), werden 91 weken na het einde van de behandeling geen behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen.

Studies van de toxiciteit van irinotecan na éénmalige en herhaalde toediening werden uitgevoerd met 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 focale necrose van de intestinale mucosa. Bij honden werd ook alopecia waargenomen.

De ernst van deze effecten was dosis-gerelateerd en reversibel.

Reproductie

Irinotecan was teratogeen bij ratten en konijnen in doses lager dan de therapeutische dosis bij de mens. Bij de jongen van behandelde ratten met externe afwijkingen werd een verlaagde vruchtbaarheid waargenomen. Dit werd niet vastgesteld bij morfologisch normale jongen. Bij drachtige ratten werd een daling van het gewicht van de placenta waargenomen en bij de jongen werd een verminderde foetale overleving en een toename van gedragsafwijkingen vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E420)

Melkzuur (E270)

Natriumhydroxide (E524) (voor aanpassing van de pH op 3,5)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

Het product dient niet gemengd te worden met andere geneesmiddelen behalve deze vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar.

Na verdunning:

De chemische en fysische gebruiksstabiliteit is 24 uur bij 25 °C of 48 uur bij

2-8 °C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en de omstandigheden voor het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij de verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden is gebeurd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Zie rubriek 6.3 voor het bewaren van de bereide oplossing.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Irinotecan HCl-trihydraat Fresenius Kabi 40 mg/2 ml, concentraat voor oplossing voor infusie:

Een 6 ml, type I amberkleurige glazen injectieflacon gesloten met een chloorbutylrubberen stop, verzegeld met een 20 mm flip-of aluminium kapje. Eventueel kan de injectieflacon per stuk verpakt zijn in een krimpfolie met plastic bodem.

Irinotecan HCl-trihydraat Fresenius Kabi 100 mg/5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie:

Een 6 ml, type I amberkleurige glazen injectieflacon gesloten met een chloorbutylrubberen stop, verzegeld met een 20 mm flip-of aluminium kapje. Eventueel kan de injectieflacon per stuk verpakt zijn in een krimpfolie met plastic bodem.

Irinotecan HCl-trihydraat Fresenius Kabi 300 mg/15 ml, concentraat voor oplossing voor infusie:

Een 20 ml, type I amberkleurige glazen injectieflacon gesloten met een chloorbutylrubberen stop, verzegeld met een 20 mm flip-of aluminium kapje. Eventueel kan de injectieflacon per stuk verpakt zijn in een krimpfolie met plastic bodem.

Irinotecan HCl-trihydraat Fresenius Kabi 500 mg/25 ml, concentraat voor oplossing voor infusie:

Een 30 ml, type I amberkleurige glazen injectieflacon gesloten met een chloorbutylrubberen stop, verzegeld met een 20 mm flip-of aluminium kapje. Eventueel kan de injectieflacon per stuk verpakt zijn in een krimpfolie met plastic bodem.

Het product is beschikbaar als injectieflacons met 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/15 ml of 500 mg/25 ml. Deze injectieflacons zijn voor éénmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding

Net als andere antineoplastische stoffen moet irinotecan met voorzichtigheid bereid en verwerkt worden. Het verdunnen dient onder aseptische omstandigheden door speciaal opgeleid personeel te worden uitgevoerd in daarvoor aangewezen ruimtes. Voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om contact met de huid en slijmvliezen te vermijden.

Instructies voor verdunnen

irinotecanhydrochloride-concentraat voor oplossing voor infusie is bestemd voor de intraveneuze infusie, alleen na verdunning. Deze verdunning moet voorafgaand aan de toediening met de aanbevolen oplossingen, namelijk 0,9% natriumchloride oplossing voor infusie of 5 % glucose oplossing voor infusie, plaatsvinden.

Zuig de vereiste hoeveelheid Irinotecan HCl-trihydraat Fresenius Kabi 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie aseptisch op uit de injectieflacon met een gekalibreerde injectiespuit en injecteer in een infuuszak of -fles van 250 ml. De infusie dient daarna grondig gemengd te worden door deze met de hand te roteren.

De finale oplossing is helder, kleurloos tot lichtgeel en vrij van zichtbare deeltjes.

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

Instructies ter bescherming bij de bereiding van irinotecan, oplossing voor infusie

1. Gebruik een beschermende kast, beschermende handschoenen en beschermende kleding. Als er geen beschermende kast beschikbaar is, moeten een mondmasker en een bril gebruikt worden.
2. Geopende containers, zoals injectieflacons en infuusflessen en de gebruikte canules, spuitjes, catheters, slangen en residuen van cytostatica moeten als gevaarlijk afval beschouwd worden en moeten verwijderd worden in overeenstemming met de lokale richtlijnen zoals die gelden voor GEVAARLIJK AFVAL.
3. Volg bij morsen de hieronder beschreven instructies:
 - draag beschermende kleding
 - gebroken glas moet verzameld worden en in een container met GEVAARLIJK AFVAL gedaan worden.
 - gecontamineerde oppervlaktes moeten goed gespoeld worden met grote hoeveelheden koud water.
 - het gespoelde oppervlak moet dan grondig schoongemaakt worden en de materialen voor het schoonmaken moeten als gevaarlijk afval vernietigd worden.
4. Als irinotecan in contact met de huid komt, moet het gebied met veel stromend water afgespoeld worden en dan gewassen worden met water en zeep. Als irinotecan in contact komt met de slijmvliezen, was dan het betreffende gebied grondig met water. Als u zich niet goed voelt, neem dan contact op met een arts.
5. Als irinotecan in contact met de ogen komt, was de ogen dan grondig met een ruime hoeveelheid water. Neem onmiddellijk contact op met een oogarts.

Afvalverwerking

Alle materialen die voor bereiding, toediening of op een andere manier met irinotecan in contact zijn geweest, moeten verwijderd worden in overeenstemming met de standaardprocedures van het ziekenhuis zoals die gelden voor cytotoxische stoffen.

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

Fresenius Kabi Nederland BV
Amersfoortseweg 10 E
3712BC Huis ter Heide
Nederland

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

RVG 34947

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2008

Datum van laatste hernieuwing: 3 mei 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.3, 4.4 en 4.6: 4 april 2024