

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irinotecan Hikma 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat bevat 20 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat (overeenkomend met 17,33 mg/ml irinotecan).

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 40 mg irinotecanhydrochloride.trihydraat.

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 100 mg irinotecanhydrochloride.trihydraat.

Elke injectieflacon van 15 ml bevat 300 mg irinotecanhydrochloride.trihydraat.

Elke injectieflacon van 25 ml bevat 500 mg irinotecanhydrochloride.trihydraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke milliliter oplossing bevat 45 mg sorbitol (E420).

Elke milliliter oplossing bevat 0,138 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Irinotecan Hikma is een heldere gele oplossing

pH: 3,0-4,0

Osmolariteit: 265-320 mOsmol/kg

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Irinotecan Hikma is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met colorectale kanker in een gevorderd stadium:

- in combinatie met 5-fluorouracil en folinezuur bij patiënten zonder eerdere chemotherapie voor kanker in een gevorderd stadium,
- als monotherapie bij patiënten bij wie een standaard behandelingsschema met 5-fluorouracil niet is aangeslagen.

Irinotecan Hikma in combinatie met cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met RAS wild-type gemetastaseerde colorectale kanker met expressie van epidermale groeifactor receptor (EGFR), die nog geen behandeling voor gemetastaseerde ziekte hebben gekregen of na het falen van cytotoxische therapie met irinotecan (zie rubriek 5.1).

Irinotecan Hikma in combinatie met 5-fluorouracil, folinezuur en bevacizumab is geïndiceerd voor

eerstelingsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd carcinoom van het colon of rectum.

Irinotecan in combinatie met capecitabine met of zonder bevacizumab is geïndiceerd voor de eerstelingsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd carcinoom van het colon of rectum.

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

Alleen voor volwassenen. Dit geneesmiddel, na dilutie, moet worden toegediend in een perifere of centrale ader.

### Dosering

#### **Aanbevolen dosering:**

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

De aanbevolen dosering van Irinotecan Hikma bedraagt 350 mg/m<sup>2</sup>, eenmaal per 3 weken onder de vorm van een intraveneuze infusie toegediend gedurende een periode van 30 tot 90 minuten (zie rubrieken 4.4 en 6.6).

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

De veiligheid en de werkzaamheid van irinotecan in combinatie met 5-fluorouracil (5-FU) en folinezuur (FA) zijn vastgesteld met het volgende doseringsschema (zie rubriek 5.1):

- Irinotecan Hikma plus 5-FU/FA om de 2 weken doseringsschema

De aanbevolen dosering van Irinotecan Hikma bedraagt 180 mg/m<sup>2</sup>, eenmaal per 2 weken onder de vorm van een intraveneuze infusie toegediend gedurende een periode van 30 tot 90 minuten, gevolgd door een infusie van folinezuur en 5-fluorouracil.

Voor de dosering en wijze van toediening van gelijktijdig toegediend cetuximab, verwijzen we u naar de Samenvatting van de Productkenmerken van dat geneesmiddel.

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

Voor de dosering en wijze van toediening van bevacizumab, verwijzen we u naar de Samenvatting van de Productkenmerken van bevacizumab.

Voor de dosering en wijze van toediening van de capecitabine-combinatie, verwijzen we u naar rubriek 5.1 en de relevante rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken van capecitabine.

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

Irinotecan Hikma mag pas worden toegediend na voldoende herstel van alle bijwerkingen tot graad 0 of 1 volgens de National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) en wanneer de behandelinggerelateerde diarree volledig over is.

Bij het begin van de volgende infusie van de behandeling dient de dosis Irinotecan Hikma, en indien nodig de 5-FU, te worden verlaagd in overeenstemming met de ernstigste graad van bijwerkingen die werden waargenomen tijdens de voorgaande infusie. De behandeling dient met 1 tot 2 weken te worden uitgesteld

om herstel van behandelinggerelateerde bijwerkingen mogelijk te maken.

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

- hematologische toxiciteit (graad 4 neutropenie, febriele neutropenie (graad 3-4 neutropenie en graad 2-4 koorts), 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 overeenkomstig de Samenvatting van de Productkenmerken van dit geneesmiddel.

In combinatie met capecitabine bij patiënten van 65 jaar of ouder wordt een verlaging van de startdosering van capecitabine tot 800 mg/m<sup>2</sup> tweemaal per dag aanbevolen volgens de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine. Zie ook de aanbevelingen voor wijziging van de dosering in een combinatieschema die worden gegeven in de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine.

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

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

#### **Speciale patiëntengroepen:**

##### **Patiënten met leverinsufficiëntie:**

Bij monotherapie: De startdosering van Irinotecan Hikma moet bepaald worden door de bloedbilirubineconcentratie (tot 3 keer de bovengrens van het normale bereik (ULN)) bij patiënten met prestatiestatus  $\leq 2$ . Bij deze patiënten met hyperbilirubinemie en een protrombinetijd hoger dan 50% is de klaring van irinotecan verlaagd (zie rubriek 5.2) en is het risico op hematotoxiciteit derhalve verhoogd.

Daarom moet bij deze patiënten wekelijks het bloedbeeld worden bepaald.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een leverinsufficiëntie die behandeld zijn met irinotecan als combinatietherapie.

##### **Patiënten met nierinsufficiëntie:**

Irinotecan wordt niet aanbevolen bij patiënten met een nierinsufficiëntie, aangezien er geen studies zijn uitgevoerd bij deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

##### **Ouderen:**

Bij ouderen is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd. Omdat bij ouderen vaker sprake is van verminderde vitale functies, dient de dosis bij deze populatie zorgvuldig te worden vastgesteld. Deze patiënten dienen daarnaast nauwlettender te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

##### **Pediatrische patiënten**

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

#### 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**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Chronische darmontsteking en/of darmobstructie (zie rubriek 4.4).
- Borstvoeding (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Bilirubinespiegel > 3 maal de bovengrens van normaal (zie rubriek 4.4).
- Ernstig beenmergfalen.
- WHO performance-status > 2.
- Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid (zie rubriek 4.5).
- Levende, verzwakte vaccins (zie rubriek 4.5).

Voor additionele contra-indicaties van cetuximab of bevacizumab of capecitabine, verwijzen wij u naar de Samenvatting van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen.

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

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

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

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

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

#### **Later optredende diarree:**

Patiënten moeten erop worden gewezen dat er een risico bestaat op later optredende diarree, die meer dan 24 uur na de toediening van irinotecan en op elk willekeurig moment voor de volgende toediening kan optreden. Tijdens monotherapie was de vijfde dag de mediane tijd waarop na de infusie van irinotecan de eerste vloeibare ontlasting optrad. Als dit gebeurt, dienen patiënten hun arts snel te informeren en onmiddellijk met de gepaste behandeling te beginnen.

Patiënten met een verhoogd risico op diarree zijn degenen die in het verleden radiotherapie van buik of bekkengebied hebben ondergaan, patiënten die al voor aanvang van de behandeling hyperleukocytose hadden, patiënten met een WHO performance-status  $\geq 2$  en vrouwen. Als diarree niet op de juiste wijze

wordt behandeld, kan deze levensbedreigend zijn, vooral als bij de patiënt ook sprake is van neutropenie.

Direct nadat de eerste dunne ontlasting is opgetreden, dient de patiënt te beginnen met het drinken van grote hoeveelheden elektrolythoudende dranken en moet er onmiddellijk een geschikte antidiarreetherapie worden gestart. Deze antidiarreetherapie zal voorgeschreven worden door de afdeling waar irinotecan werd toegediend. Na ontslag uit het ziekenhuis dienen de patiënten onmiddellijk te kunnen beschikken over de voorgeschreven geneesmiddelen, zodat zij de diarree kunnen behandelen zodra deze optreedt. Bovendien moeten zij hun arts of de afdeling waar de irinotecan wordt toegediend op de hoogte stellen wanneer er diarree optreedt.

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

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

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

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

Loperamide dient niet als profylactische behandeling te worden toegediend, zelfs niet aan patiënten bij wie tijdens eerdere toedieningscycli van het geneesmiddel later optredende diarree optrad.

Bij patiënten die ernstige diarree hadden, wordt een lagere dosis tijdens de volgende cycli 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.

Het is raadzaam tijdens de behandeling met Irinotecan Hikma wekelijks het bloedbeeld te bepalen. Patiënten dienen zich bewust te zijn van het risico op neutropenie en de betekenis van koorts. Febriele neutropenie (temperatuur  $> 38$  °C en neutrofielen aantal  $\leq 1000$  cellen/mm<sup>3</sup>) dient met spoed in het ziekenhuis behandeld te worden met intraveneuze breedspectrumantibiotica.

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

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

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

Patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn, zoals patiënten met het syndroom van Gilbert (bijv.

homozygoot voor de UGT1A1\*28 of \*6 varianten) hebben een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree na een behandeling met irinotecan. Dit risico verhoogt met het irinotecan-dosisniveau.

Hoewel er geen exacte dosisvermindering in de startdosis werd vastgelegd, moet een verminderde irinotecan-startdosis worden overwogen voor patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn, in het bijzonder patiënten aan wie dosissen van >180 mg/m<sup>2</sup> worden toegediend of verzwakte patiënten. Er zouden geschikte klinische richtlijnen moeten worden overwogen voor dosisaanbevelingen bij deze patiëntenpopulatie. De volgende dosissen kunnen worden verhoogd op basis van de individuele patiënttolerantie voor de behandeling.

UGT1A1-genotypering kan worden gebruikt om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, doch het klinische nut van de genotypering vóór de behandeling is onzeker, daar UGT1A1-polymorfisme niet verantwoordelijk is voor alle toxiciteit bij irinotecan-behandelingen (zie rubriek 5.2).

### **Leverinsufficiëntie**

Leverfunctietests dienen te worden uitgevoerd bij aanvang van de behandeling en vóór elke cyclus. Het bloedbeeld dient wekelijks te worden bepaald bij patiënten met bilirubinespiegels tussen de 1,5- en 3-maal de ULN, veroorzaakt door een verminderde klaring van irinotecan (zie rubriek 5.2) waardoor het risico op bloedtoxiciteit in deze populatie verhoogt. Voor patiënten met bilirubinespiegels > 3-maal de ULN, zie rubriek 4.3.

### **Misselijkheid en braken**

Een profylactische behandeling met een anti-emeticum wordt aanbevolen voorafgaand aan elke behandeling met irinotecan. Misselijkheid en braken zijn vaak gemeld. Patiënten die last hebben van braken en later optredende 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 vroege diarree en een reeks andere tekenen en symptomen als zweten, buikkrimp, miosis en speekselvloed), dient atropinesulfaat (0,25 mg subcutaan) toegediend te worden, tenzij daar een klinische contra-indicatie voor bestaat (zie rubriek 4.8).

Deze symptomen kunnen tijdens of 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 bij wie zich een acuut en ernstig cholinergisch syndroom heeft voorgedaan, wordt bij de volgende toedieningen van irinotecan profylactische toepassing van atropinesulfaat aanbevolen.

### **Ademhalingsaandoeningen**

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

### **Extravasatie**

Hoewel irinotecan niet bekendstaat als vesicans, is voorzichtigheid geboden om extravasatie te vermijden en de infusieplaats moet gecontroleerd worden op tekenen van ontsteking. Komt extravasatie toch voor, dan

wordt aanbevolen om de plaats te spoelen en ijs aan te brengen.

### **Ouderen**

Omdat bij ouderen vaker sprake is van verminderde biologische functies, met name van de leverfunctie, dient de dosis Irinotecan Hikma bij deze groep zorgvuldig te worden vastgesteld (zie rubriek 4.2).

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

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

### **Nierfunctie**

Er zijn stijgingen van het serumcreatinine of van ureum in het bloed waargenomen. Er zijn gevallen geweest van acuut nierfalen.

Deze voorvallen werden in het algemeen toegeschreven aan complicaties door infectie of aan dehydratatie 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**

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

Daarom moeten patiënten met bekende risicofactoren nauwgezet worden opgevolgd, en maatregelen moeten worden genomen om te proberen alle beïnvloedbare risicofactoren (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie) zoveel mogelijk te beperken.

### **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**

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

Zeldzame gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie of circulatoir falen zijn waargenomen bij patiënten met aan diarree en/of braken gerelateerde episoden van dehydratatie, of met 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).**

### **Irinotecan Hikma bevat sorbitol**

Dit geneesmiddel bevat 45 mg sorbitol per ml oplossing. Dit komt overeen met 90 mg/2 ml, 225 mg/5 ml, 675 mg/15 ml en 1125 mg/25 ml.

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 sorbitol/fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn 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 fructoseintolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

### **Irinotecan Hikma bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml oplossing en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

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

### *Gelijktijdig gebruik gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3)*

**Sint-janskruid:** verlaging van de plasmaspiegels van de actieve metaboliet van irinotecan, SN-38. In een kleinschalige farmacokinetische studie (n=5), waarin irinotecan 350 mg/m<sup>2</sup> gelijktijdig toegediend werd met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) 900 mg, werd een daling met 42% van de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van irinotecan (SN-38), waargenomen. Daardoor mag sint-janskruid niet samen met irinotecan toegediend 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 verminderde blootstelling aan irinotecan, SN-38 en SN-38 glucuronide en verminderde farmacodynamische effecten. Diverse studies hebben aangetoond dat concomitante toediening van CYP3A4-inducerende anticonvulsiva resulteert in een verminderde blootstelling aan irinotecan, SN-38 en SN-38

glucuronide en in verminderde farmacodynamische effecten. De effecten van dergelijke anticonvulsiva kwamen tot uiting in een daling met 50% of meer van de AUC van SN-38 en SN-38G. Naast de inductie van CYP3A4-enzymen, kunnen een verhoogde glucuronidatie en een verhoogde uitscheiding via de gal een rol spelen in de vermindering van de blootstelling aan irinotecan en zijn metabolieten. Gelijktijdig gebruik met fenytoïne: risico op verergering van convulsies als gevolg van de daling van digestieve absorptie van fenytoïne door het gebruik van cytotoxische geneesmiddelen of risico op versterkte toxiciteit door een versneld levermetabolisme door fenytoïne.

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

Een studie heeft aangetoond dat de gelijktijdige toediening van ketoconazol resulteerde in een daling met 87% van de AUC van APC en een toename met 109% van de AUC van SN-38 vergeleken met de toediening van alleen irinotecan.

**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 moet worden***

**Immunodepressiva** (bv. ciclosporine, tacrolimus): overmatige immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.

**Neuromusculair werkende spierrelaxantia:** Interactie tussen irinotecan en neuromusculair werkende spierrelaxantia kan niet worden uitgesloten. Aangezien irinotecan anticholinesterase-activiteit bezit, kunnen geneesmiddelen met anticholinesteraseactiviteit 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 de combinatiebehandeling beïnvloedt de farmacokinetiek van irinotecan niet.

**Bevacizumab:** Resultaten van een specifiek geneesmiddelinteractieonderzoek toonden aan dat er geen significant effect was van bevacizumab op de farmacokinetiek van irinotecan en zijn actieve metaboliet SN38. Dit sluit nochtans een verhoging van de toxiciteit door hun farmacologische eigenschappen niet uit.

**Cetuximab:** Er bestaat geen bewijs dat het veiligheidsprofiel van irinotecan beïnvloed wordt door cetuximab of vice versa.

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

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

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Anticonceptie

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

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

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van irinotecan bij zwangere vrouwen. Bij dieren werden embryotoxische en teratogene effecten opgemerkt. Daarom mag dit geneesmiddel, op basis van resultaten uit experimenteel onderzoek bij dieren en het werkingsmechanisme van irinotecan, niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij duidelijk noodzakelijk.

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 metaboolt ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Bijgevolg moet vanwege de mogelijkheid dat bij zuigelingen ongewenste reacties optreden, het geven van borstvoeding gestaakt worden zolang de behandeling met Irinotecan Hikma duurt (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van irinotecan op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij dieren zijn er bijwerkingen van irinotecan op de vruchtbaarheid van de jongen 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 Hikma heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De patiënten moeten gewaarschuwd worden voor mogelijke duizeligheid of gezichtsstoornissen die binnen 24 uur na de toediening van irinotecan kunnen optreden. Hen dient te worden afgeraden een voertuig te besturen of machines te bedienen als deze symptomen optreden.

## 4.8 Bijwerkingen

### **KLINISCH ONDERZOEK**

In onderzoeken naar gemetastaseerde colorectale kanker werden uitgebreide gegevens verzameld; de frequenties worden hieronder weergegeven. Verwacht wordt dat de bijwerkingen voor andere indicaties vergelijkbaar zijn met die voor colorectale kanker.

De meest voorkomende ( $\geq 1/10$ ) dosis-limiterende bijwerkingen van irinotecan zijn laat optredende diarree (die meer dan 24 uur na toediening optreedt) en bloedstoornissen waaronder neutropenie, anemie en trombocytopenie.

Neutropenie is een dosisbeperkend toxisch effect. Neutropenie was reversibel en niet cumulatief; de mediane

duur tot het nadir was 8 dagen, zowel tijdens monotherapie als tijdens combinatietherapie.

Ernstig voorbijgaand acuut cholinergisch syndroom werd zeer vaak geobserveerd.

De voornaamste symptomen zijn vroegtijdige diarree en verschillende andere symptomen zoals buikpijn, transpiratie, miosis en toegenomen speekselafscheiding, die optraden gedurende of binnen de 24 uur na de infusie van irinotecan. Deze symptomen verdwenen na toediening van atropine (zie rubriek 4.4).

### MONOTHERAPIE

De volgende bijwerkingen, die mogelijk of waarschijnlijk werden gerelateerd aan de toediening van irinotecan, zijn geconstateerd binnen een groep van 765 patiënten behandeld met de aanbevolen dosering van 350 mg/m<sup>2</sup> tijdens monotherapie. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in dalende volgorde van ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000) en zeer zelden (<1/10.000).

| <b>Bijwerkingen gemeld met irinotecan als monotherapie (schema 350 mg/m<sup>2</sup> om de 3 weken)</b> |                   |   |
|--|-------------------|---|
| <b>MedDRA Systeem/orgaanklasse</b>   | <b>Frequentie</b> | <b>Bijwerking</b>                             |
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>   | Vaak              | Infectie                                      |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>  | Zeer vaak         | Neutropenie                                   |
|  | Zeer vaak         | Anemie  |
|  | Vaak              | Trombocytopenie                               |
|  | Vaak              | Febriële neutropenie                          |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>  | Zeer vaak         | Verminderde eetlust                           |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>  | Zeer vaak         | Cholinerg syndroom                            |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>  | Zeer vaak         | Diarree                                       |
|  | Zeer vaak         | Braken  |
|  | Zeer vaak         | Misselijkheid                                 |
|  | Zeer vaak         | Buikpijn                                      |
|  | Vaak              | Constipatie                                   |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>  | Zeer vaak         | Alopecia (reversibel)                         |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>   | Zeer vaak         | Ontstoken slijmvliezen                        |
|  | Zeer vaak         | Pyrexie                                       |
|  | Zeer vaak         | Asthenie                                      |
| <b>Onderzoeken</b>   | Vaak              | Verhoogde creatininespiegel in het bloed      |
|  | Vaak              | Verhoogde transaminasespiegel (ALAT en ASAT)  |
|  | Vaak              | Stijging in bilirubine                        |
|  | Vaak              | Stijging in alkalische fosfatase in het bloed |

### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen (monotherapie)

Er werd **ernstige diarree** vastgesteld bij 20% van de patiënten die de aanbevelingen voor de behandeling van diarree volgden. Bij 14% van de evalueerbare cycli wordt ernstige diarree gezien. De mediane tijd die

verliep tot het moment waarop de eerste vloeibare ontlasting ontstond, bedroeg vijf dagen na de infusie met irinotecan.

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

**Obstipatie** werd waargenomen bij minder dan 10 % van de patiënten.

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

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

**Infecties** traden op bij ongeveer 10,3% van de patiënten (2,5% van de behandelingscycli), 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 bij ongeveer 58,7% van de patiënten (8% met een hemoglobinegehalte < 8 g/dl en 0,9% met een hemoglobinegehalte < 6,5 g/dl).

**Trombocytopenie** (<100.000 cellen/mm<sup>3</sup>) kwam voor bij 7,4% van de patiënten en 1,8% van de cycli met 0,9% van de patiënten met een aantal bloedplaatjes ≤50.000 cellen/mm<sup>3</sup> en 0,2% van de cycli. Bijna alle patiënten herstelden tegen dag 22.

#### **Acuut cholinerg syndroom**

Ernstig voorbijgaand acuut cholinerg syndroom werd waargenomen bij 9 % van de patiënten behandeld in monotherapie.

**Asthenie** was ernstig bij minder dan 10 % van de patiënten behandeld in monotherapie. Het causale verband met irinotecan werd niet duidelijk vastgesteld.

**Pyrexie** in de afwezigheid van infectie en zonder gelijktijdige ernstige neutropenie, trad op bij 12 % van de patiënten behandeld in monotherapie.

#### **Laboratoriumtests**

Voorbijgaande en lichte tot matige stijgingen in serumconcentraties van ofwel transaminasen, alkalische fosfatase of bilirubine werden waargenomen bij respectievelijk 9,2 %, 8,1 % en 1,8 % van de patiënten, in afwezigheid van progressieve levermetastase.

Voorbijgaande en lichte tot matige stijgingen in de serumconcentratie van creatinine werden waargenomen bij 7,3 % van de patiënten.

#### **COMBINATIETHERAPIE**

Bijwerkingen gedetailleerd in deze rubriek refereren naar irinotecan.

Er bestaat geen bewijs dat het veiligheidsprofiel van irinotecan beïnvloed wordt door cetuximab of vice versa. Bij combinatie met cetuximab zijn de additioneel gerapporteerde bijwerkingen diegene die verwacht zijn bij cetuximab (zoals acneïforme dermatitis 88%). Voor informatie over bijwerkingen van irinotecan in combinatie met cetuximab verwijzen we ook naar hun samenvatting van de productkenmerken.

Bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten behandeld met capecitabine in combinatie met irinotecan additioneel aan deze gezien bij capecitabine als monotherapie of gezien met een hogere frequentie

vergeleken met capecitabine als monotherapie omvatten: *zeer vaak, alle graden bijwerkingen*: trombose/embolie; *vaak, alle graden bijwerkingen*: overgevoeligheid, hartinfarct/ myocardischeemie; *vaak, graad 3 en 4 bijwerkingen*: febriële neutropenie. Voor complete informatie omtrent bijwerkingen van capecitabine, verwijzen wij u naar de Samenvatting van de Productkenmerken van capecitabine.

Graad 3 en 4 bijwerkingen die werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met capecitabine in combinatie met irinotecan en bevacizumab additioneel aan deze gezien bij capecitabine als monotherapie of gezien met een hogere frequentie vergeleken met capecitabine als monotherapie omvatten: *vaak, graad 3 en 4 bijwerkingen*: neutropenie, trombose/embolie, hypertensie en hartinfarct/myocardischeemie. Voor complete informatie omtrent bijwerkingen van capecitabine en bevacuzimab, verwijzen wij u respectievelijk naar de Samenvatting van de Productkenmerken van capecitabine en bevacuzimab.

Graad 3 hypertensie was het voornaamste ernstige risico bij toevoeging van bevacizumab aan irinotecan/5-FU/FA als bolus. Bovendien was er een kleine toename in de chemotherapeutische bijwerkingen graad 3/4 van diarree en leukopenie met dit behandelingsschema vergeleken met patiënten die alleen irinotecan/5-FU/FA als bolus kregen. Voor andere informatie over bijwerkingen bij combinatie met bevacizumab, verwijzen we naar de samenvatting van de productkenmerken voor bevacizumab.

Irinotecan werd bestudeerd in combinatie met 5-FU en FA voor gemetastaseerde colorectale kanker.

De veiligheidsgegevens van bijwerkingen uit klinisch onderzoek tonen zeer vaak waargenomen bijwerkingen van NCI graad 3 of 4 die mogelijks of waarschijnlijk een gevolg zijn van de behandeling in de MedDRA systeem/orgaanklassen bloed- en lymfestelselaandoeningen, maagdarmsstelselaandoeningen, en huid- en onderhuidaandoeningen.

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

| <b>Bijwerkingen gemeld voor irinotecan als combinatietherapie (180 mg/m<sup>2</sup> tweewekelijks schema)</b> |                   |                       |
|---|-------------------|-----------------------|
| <b>MedDRA Systeem/orgaanklasse</b>  | <b>Frequentie</b> | <b>Bijwerking</b>     |
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>  | Vaak              | Infectie              |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>   | Zeer vaak         | Trombocytopenie       |
|   | Zeer vaak         | Neutropenie           |
|   | Zeer vaak         | Anemie                |
|   | Vaak              | Febriële neutropenie  |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>   | Zeer vaak         | Verminderde eetlust   |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>   | Zeer vaak         | Cholinerg syndroom    |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>   | Zeer vaak         | Diarree               |
|   | Zeer vaak         | Braken                |
|   | Zeer vaak         | Misselijkheid         |
|   | Vaak              | Buikpijn              |
|   | Vaak              | Constipatie           |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>   | Zeer vaak         | Alopecia (reversibel) |

|  |           |   |
|--|-----------|---|
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> | Zeer vaak | Ontstoken slijmvliezen                        |
|  | Zeer vaak | Asthenie                                      |
|  | Vaak      | Pyrexie                                       |
| <b>Onderzoeken</b>   | Zeer vaak | Verhoogde transaminasespiegel (ALT en AST)    |
|  | Zeer vaak | Stijging in bilirubine in het bloed           |
|  | Zeer vaak | Stijging in alkalische fosfatase in het bloed |

### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen (combinatietherapie)

Er werd **ernstige diarree** vastgesteld bij 13,1% van de patiënten die de aanbevelingen voor de behandeling van diarree volgden. Bij 3,9% van de evalueerbare behandelingscycli wordt ernstige diarree gezien.

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

**Obstipatie** als gevolg van irinotecan en/of loperamide werd waargenomen bij 3,4 % van de patiënten.

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

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

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

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

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

### Acuut cholinerg syndroom

Ernstig voorbijgaand acuut cholinerg syndroom werd waargenomen bij 1,4 % van de patiënten behandeld in combinatietherapie.

**Asthenie** was ernstig bij 6,2 % van de patiënten behandeld in combinatietherapie. Het causale verband met irinotecan werd niet duidelijk vastgesteld.

**Pyrexie** in afwezigheid van infectie en zonder gelijktijdige ernstige neutropenie trad op bij 6,2% van de patiënten behandeld met combinatietherapie.

### Laboratoriumtests

Voorbijgaande stijgingen in serumconcentraties (graad 1 en 2) van ofwel ALAT, ASAT, alkalische fosfatase of bilirubine werden waargenomen bij respectievelijk 15 %, 11 %, 11 % en 10 % van de patiënten, in de afwezigheid van progressieve levermetastase. Voorbijgaande stijgingen van graad 3 werden waargenomen bij respectievelijk 0 %, 0 %, 0 % en 1 % van de patiënten. Er werden geen stijgingen van graad 4

waargenomen.

Stijgingen in amylase en/of lipase werden zeer zelden gemeld.

Zeldzame gevallen van hypokaliëmie en hyponatriëmie die meestal verband hielden met diarree en braken werden gemeld.

#### **ANDERE BIJWERKINGEN GEMELD IN KLINISCH ONDERZOEK MET HET WEKELIJKSE BEHANDELINGSSCHEMA VOOR IRINOTECAN**

De volgende aanvullende geneesmiddelgerelateerde voorvallen werden gemeld in klinisch onderzoek met irinotecan: pijn, sepsis, anorectale stoornissen, GI *Candida*-infectie, hypomagnesiëmie, uitslag, huidsymptomen, loopstoornis, verwardheid, hoofdpijn, syncope, opvliegers, bradycardie, urineweginfecties, pijn in de borsten, gammaglutamyltransferase verhoogd, extravasatie, en tumorlysesyndroom, cardiovasculaire stoornissen (angina pectoris, hartstilstand, myocardinfarct, myocardischemie, perifere vaatstoornissen, vaatstoornissen), en trombo-embolische voorvallen (arteriële trombose, herseninfarct, cerebrovasculaire accidenten, diepe veneuze trombose, perifere embolie, longembolie, tromboflebitis, trombose, en plotse dood) (zie rubriek 4.4.).

#### **GENEESMIDDELBEWAKING NA HET IN DE HANDEL BRENGEN**

De frequenties uit de geneesmiddelbewaking na het in de handel brengen zijn niet bekend (kunnen niet geschat worden uit beschikbare gegevens).

| <b>MedDRA Systeem/orgaanklasse</b>            | <b>Bijwerking</b>  |
|---|--|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Colitis pseudomembranacea waarvan er één als bacteriologisch gedocumenteerd is (<i>Clostridium difficile</i>)</li><li>• Sepsis</li><li>• Schimmelinfecties<sup>a</sup></li><li>• Virale infecties<sup>b</sup></li></ul>                                    |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocytopenie met antilichamen tegen trombocyten</li></ul>   |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen</b>              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Overgevoeligheidsreactie</li><li>• Anafylactische reactie</li></ul>  |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Dehydratie (als gevolg van diarree en braken)</li><li>• Hypovolemie</li></ul>  |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>               | <ul style="list-style-type: none"><li>• Spraakstoornissen, meestal voorbijgaand van aard: in sommige gevallen werd dit toegeschreven aan het cholinerg syndroom waargenomen tijdens of kort na de infusie van irinotecan</li><li>• Paresthesie</li><li>• Onwillekeurige spiercontracties</li></ul> |
| <b>Hartaandoeningen</b>                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypertensie (tijdens of na de infusie)</li><li>• Cardiovasculaire collaps*</li></ul>   |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypotensie*</li></ul>  |

|  |   |
|--|---|
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitiële longaandoeningen zoals longinfiltraties komen soms voor tijdens een irinotecantherapie; Vroege effecten zoals dyspneu werden gemeld (zie rubriek 4.4).</li> <li>• Dyspneu (zie rubriek 4.4)</li> <li>• Hik</li> </ul>  |
| <b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Darmobstructie</li> <li>• Ileus: gevallen van ileus zonder voorafgaande colitis werden ook gemeld</li> <li>• Megacolon</li> <li>• Gastro-intestinale bloedingen</li> <li>• Colitis; In sommige gevallen werd colitis gecompliceerd door ulceratie, bloeding, ileus, of infectie.</li> <li>• Tyflitis</li> <li>• Ischemische colitis</li> <li>• Ulceratieve colitis</li> <li>• Symptomatische of asymptomatische stijging in pancreasenzymen</li> <li>• Darmperforatie</li> </ul> |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatische steatose</li> <li>• Steatohepatitis</li> </ul>  |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huidreacties</li> </ul>  |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krampen</li> </ul>   |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierinsufficiëntie en acuut nierfalen over het algemeen bij patiënten met infecties of volumedepletie door ernstige gastro-intestinale toxiciteit*</li> <li>• Nierinsufficiëntie*</li> </ul>   |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacties op de plaats van het infuus</li> </ul>  |
| <b>Onderzoeken</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stijging in amylase</li> <li>• Stijging in lipase</li> <li>• Hypokaliëmie</li> <li>• Hyponatriëmie, meestal als gevolg van diarree en braken</li> <li>• Transaminasen verhoogd (bv. AST en ALT) in de afwezigheid van progressieve levermetastase werden zeer zelden gemeld.</li> </ul>  |

<sup>a</sup>. bijv. *pneumocystis jiroveci*-pneumonie, *bronchopulmonaire aspergillose*, *systemische candida*.

<sup>b</sup>. bijv. *herpes zoster*, *griep*, *hepatitis B-reactivatie*, *cytomegaloviruscolitis*.

\* Sommige gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie of cardiovasculaire collaps werden waargenomen bij patiënten die episodes van dehydratie doormaakten geassocieerd 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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

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

### Behandelbeleid

Er is geen antidotum voor Irinotecan Hikma bekend. Maximale ondersteunende zorg dient te worden ingesteld om dehydratatie als gevolg van diarree te voorkomen en om eventuele infectieuze complicaties te behandelen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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 topo-isomerase I. Het wordt in de meeste weefsels door carboxylesterasen gemetaboliseerd tot SN-38, dat actiever bleek dan irinotecan in zuivere type I topo-isomerase en meer cytotoxisch dan irinotecan voor diverse humane en muriene tumorlijnen. De remming van type I DNA topo-isomerase door irinotecan of SN-38 veroorzaakt laesies in één- strengs DNA en deze laesies blokkeren de replicatievork van het DNA en zijn verantwoordelijk voor de cytotoxiciteit. Deze cytotoxische werking bleek tijdsafhankelijk te zijn en was specifiek voor de S-fase.

*In vitro* blijken irinotecan en SN-38 niet significant door het P-glycoproteïne MDR herkend te worden, en heeft irinotecan een cytotoxisch effect op cellijnen die resistent zijn voor doxorubicine en vinblastine.

Bovendien heeft irinotecan een brede antitumorwerking *in vivo* in muriene tumormodellen (PO3 adenocarcinoom van de ductus pancreaticus, MAI6/C adenocarcinoom van de mammae, C38 en C51 adenocarcinomen van het colon), en tegen menselijke xenotransplantaties (Co-4 adenocarcinoom van de colon, Mx-1 adenocarcinoom van de mammae, ST-15 en SC-16 adenocarcinomen van de maag). Irinotecan is ook actief tegen tumoren die P-glycoproteïne MDR tot expressie brengen (P388 leukemie resistent tegen vincristine en doxorubicine).

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

#### **Klinische gegevens:**

### **Bij combinatietherapie voor eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom:**

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

Een fase III-onderzoek werd uitgevoerd bij 385 eerste-lijnspatiënten met gemetastaseerde colorectale kanker die werden behandeld met het twee-wekelijks behandelingschema of het wekelijkse behandelingschema (zie rubriek 4.2). In het tweewekelijks schema werd op dag 1 de toediening van 180 mg/m<sup>2</sup> irinotecan eenmaal per twee weken gevolgd door een folinezuur-infuus (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 werd de toediening van 80 mg/m<sup>2</sup> irinotecan 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 patiënten:

|   | Combinatieschema's (n=198) |         | Wekelijkse doseringsschema (n=50) |         | Tweewekelijks doseringsschema (n=148) |         |
|---|----------------------------|---------|-----------------------------------|---------|---------------------------------------|---------|
|   | Irinotecan +5-FU/FA        | 5-FU/FA | Irinotecan+5-FU/FA                | 5-FU/FA | Irinotecan+5-FU/FA                    | 5-FU/FA |
| Responspercentage (%)                                 | 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                               |         |

5-FU: 5-fluorouracil

FA: folinezuur,

NS: niet significant,

\*: als per protocol populatieanalyse

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

Bovendien was in de groep behandeld met irinotecan in combinatie met 5-FU/FA de mediane tijd tot blijvende achteruitgang van de performance-status significant langer dan in de groep behandeld met

alleen 5-FU/FA (p=0,046).

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

#### **Bij combinatietherapie met bevacizumab:**

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, actief gecontroleerd fase III klinisch onderzoek heeft bevacizumab in combinatie met irinotecan/5-FU/FA als eerste-lijnsbehandeling voor gemetastaseerd carcinoom van het colon of rectum geëvalueerd (studie AVF2107g). De toevoeging van bevacizumab aan de combinatie van irinotecan/5-FU/FA resulteerde in een statistisch significante toename in globale overleving. Het klinische voordeel, zoals gemeten via globale overleving, werd gezien bij alle voorgespecificeerde patiëntengroepen, met inbegrip van deze gedefinieerd door leeftijd, geslacht, performance status, locatie van de primaire tumor, aantal betrokken organen en duur van de gemetastaseerde ziekte. Wij verwijzen u tevens naar de Samenvatting van Productkenmerken van bevacizumab. De resultaten omtrent werkzaamheid van studie AVF2107g zijn samengevat in onderstaande tabel.

|                                 | AVF2107g                                 |   |
|---------------------------------|--|---|
|                                 | Arm 1<br>Irinotecan/5-FU/FA<br>+ placebo | Arm 2<br>Irinotecan/5-FU/FA<br>+ bevacizumab <sup>a</sup> |
| Aantal patiënten                | 411                                      | 402   |
| Globale overleving              |  |   |
| Mediane tijd (maanden)          | 15,6                                     | 20,3  |
| 95%<br>betrouwbaarheidsinterval | 14,29 – 16,99                            | 18,46 – 24,18   |
| <i>Risicoratio</i> <sup>b</sup> |  | 0,660   |
| p-waarde                        |  | 0,00004   |
| Progressievrije overleving      |  |   |
| Mediane tijd (maanden)          | 6,2                                      | 10,6  |
| <i>Risicoratio</i>              |  | 0,54  |
| p-waarde                        |  | < 0,0001  |
| Overall response rate           |  |   |
| Rate (%)                        | 34,8                                     | 44,8  |
| 95%<br>betrouwbaarheidsinterval | 30,2 – 39,6                              | 39,9 – 49,8   |
| p-waarde                        |  | 0,0036  |
| Duur van 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 aan de controle-arm

**Bij combinatietherapie met cetuximab:**

EMR 62 202-013: dit gerandomiseerde onderzoek bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker die geen voorafgaande behandeling voor gemetastaseerde ziekte hadden gekregen, vergeleek de combinatie van cetuximab en irinotecan plus 5-fluorouracil/folinezuur infusie (599 patiënten) met dezelfde chemotherapie alleen (599 patiënten). Het deel van de patiënten met KRAS wild-type tumoren van de voor KRAS status evalueerbare patiëntenpopulatie bedroeg 64%.

De data omtrent werkzaamheid, die gegenereerd werden in dit onderzoek, zijn samengevat in volgende tabel:

| Variabele/statistisch gegeven | Totale populatie               |                   | KRAS wild-type populatie       |                   |
|-------------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|
|                               | Cetuximab plus FOLFIRI (n=599) | FOLFIRI (n=599)   | Cetuximab plus FOLFIRI (n=172) | FOLFIRI (n=176)   |
| ORR                           |                                |                   |                                |                   |
| % (95%CI)                     | 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                           |                                |                   |                                |                   |
| Risicoratio (95% CI)          | 0,85 (0,726; 0,998)            |                   | 0,68 (0,501; 0,934)            |                   |
| p-waarde                      | 0,0479                         |                   | 0,0167                         |                   |

CI = betrouwbaarheidsinterval, FOLFIRI = irinotecan plus 5-FU/FA infusie, ORR = objective response rate (patiënten met volledige respons of partiële respons), PFS = progressievrije overlevingstijd

**Bij combinatietherapie met capecitabine**

Gegevens uit een gerandomiseerde, gecontroleerde fase III studie (CAIRO) ondersteunen het gebruik van een capecitabine-startdosis van 1000 mg/m<sup>2</sup> gedurende 2 weken om de 3 weken in combinatie met irinotecan voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker. 820 patiënten werden gerandomiseerd om ofwel opeenvolgende behandeling (n=410) of combinatietherapie (n=410) te ontvangen. Opeenvolgende behandeling bestond uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags gedurende 14 dagen), tweede-lijnsbehandeling met irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> op dag 1), en derde-lijnsbehandeling met een combinatie van capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags gedurende 14 dagen) en 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) gecombineerd met irinotecan (250 mg/m<sup>2</sup> op dag 1) (XELIRI) en tweede-lijnsbehandeling 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 intervals van 3 weken. Bij de eerstelijnsbehandeling bedroeg de mediane progressievrije overleving in de voor behandeling geplande populatie 5,8 maanden (95% CI, 5,1 – 6,2 maanden) voor capecitabine als monotherapie en 7,8 maanden (95% CI, 7,0 – 8,3 maanden) voor XELIRI (p=0,0002).

Gegevens uit een interim analyse van een multi-centrum, gerandomiseerde, gecontroleerde fase II studie (AIO KRK 0604) ondersteunen het gebruik van een startdosis capecitabine van 800 mg/m<sup>2</sup> gedurende 2 weken om de 3 weken in combinatie met irinotecan en bevacizumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker. 115 gerandomiseerde patiënten werden behandeld met capecitabine gecombineerd met irinotecan (XELIRI) en bevacizumab: capecitabine (800 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags gedurende 2 weken gevolgd door een 7 dagen lange rustperiode), irinotecan (200 mg/m<sup>2</sup> als een infusie gedurende 30 minuten op dag 1 om de 3 weken), en bevacizumab (7,5 mg/kg als een infusie gedurende 30 tot 90 minuten op dag 1 om de 3 weken); een totaal aantal van 118 gerandomiseerde patiënten werden behandeld met capecitabine gecombineerd met oxaliplatine plus bevacizumab: capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags gedurende 2 weken gevolgd door een 7 dagen lange rustperiode), oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> toegediend als een infusie gedurende 2 uur op dag 1 om de 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg toegediend als een infusie gedurende 30 tot 90 minuten op dag 1 om de 3 weken). De progressievrije overleving na 6 maanden bij de voor behandeling geplande populatie was

80% (XELIRI plus bevacizumab) versus 74% (XELOX plus bevacizumab). De overall response rate (volledige respons en partiële respons) was 45% (XELOX plus bevacizumab) versus 47% (XELIRI plus bevacizumab).

**Bij monotherapie voor de tweede-lijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom:**

Klinische fase II/III-onderzoeken werden volgens het driewekelijkse schema uitgevoerd bij meer dan 980 patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker, bij wie voorafgaande therapie met 5-FU niet succesvol was. De effectiviteit van irinotecan werd geëvalueerd bij 765 patiënten met een ziekteprogressie tijdens 5-

|   | Fase III                              |                               |           |                        |                 |           |
|---|---------------------------------------|-------------------------------|-----------|------------------------|-----------------|-----------|
|   | Irinotecan versus ondersteunende zorg |                               |           | Irinotecan versus 5-FU |                 |           |
|   | Irinotecan<br>n = 183                 | Ondersteunende zorg<br>n = 90 | p-waarden | Irinotecan<br>n = 127  | 5-FU<br>n = 129 | p-waarden |
| 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  |

FU-behandeling op het moment van toelating tot het onderzoek.

NVT: niet van toepassing

\*: statistisch significant

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 studies uitgevoerd bij 304 patiënten, behandeld volgens het wekelijkse doseringsschema met een dosis van 125 mg/m<sup>2</sup> toegediend als intraveneuze infusie in 90 minuten gedurende 4 opeenvolgende weken, gevolgd door 2 weken rust. In deze studies was de mediane tijd tot progressie 17 weken en de mediane overleving 10 maanden. Bij 193 patiënten behandeld volgens het wekelijkse doseringsschema met een initiële dosis 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 vloerbare ontlasting ontstond, was 11 dagen.

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

De werkzaamheid van de combinatie van cetuximab met irinotecan was onderzocht in 2 klinische studies. Een totaal van 356 patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met expressie van EGFR waarbij recentelijk irinotecan-bevattende cytotoxische therapie faalde en die een minimale Karnofsky performance status hadden van 60 ontvingen de combinatietherapie, maar de meerderheid had een Karnofsky performance status van  $\geq 80$ .

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

IMCL CP02-9923: deze open-label studie met één behandelingsarm onderzocht de combinatietherapie bij

138 patiënten.

De data omtrent werkzaamheid uit deze studies zijn samengevat in volgende tabel:

| Studie                        | n   | ORR          |               | DCR           |               | PFS (maanden) |          | OS (maanden) |              |
|-------------------------------|-----|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------|--------------|--------------|
|                               |     | n (%)        | 95% CI        | n (%)         | 95% CI        | mediaan       | 95% CI   | mediaan      | 95% CI       |
| <b>Cetuximab + irinotecan</b> |     |              |               |               |               |               |          |              |              |
| EMR 62<br>202-007             | 218 | 50<br>(22,9) | 17,5;<br>29,1 | 121<br>(55,5) | 48,6;<br>62,2 | 4,1           | 2,8; 4,3 | 8,6          | 7,6; 9,6     |
| IMCL<br>CP02-9923             | 138 | 21<br>(15,2) | 9,7;<br>22,3  | 84<br>(60,9)  | 52,2;<br>69,1 | 2,9           | 2,6; 4,1 | 8,4          | 7,2;<br>10,3 |
| <b>Cetuximab</b>              |     |              |               |               |               |               |          |              |              |
| EMR 62<br>202-007             | 111 | 12<br>(10,8) | 5,7;<br>18,1  | 36<br>(32,4)  | 23,9;<br>42,0 | 1,5           | 1,4; 2,0 | 6,9          | 5,6; 9,1     |

CI = betrouwbaarheidsinterval; DCR = disease control rate (*patiënten met volledige respons, partiële respons of stabiel ziekteverloop gedurende minstens 6 weken*); ORR = objective response rate (*patiënten met volledige respons of partiële respons*); OS = algemene overlevingstijd; PFS = progressievrije overleving.

De werkzaamheid van de combinatie van cetuximab met irinotecan was hoger dan die van de cetuximab als monotherapie, op het vlak van objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) en progressievrije overleving (PFS). In het gerandomiseerde onderzoek werd er geen effect gezien op de algemene overleving (risicoratio 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 mcg/ml en 56 ng/ml, en de gemiddelde waarden van de oppervlakte onder de curve (AUC) respectievelijk 34 mcg.h/ml en 451 ng.h/ml. Een grote interindividuele variatie in de farmacokinetische parameters wordt over het algemeen bij metaboliet SN-38 aangetroffen.

### Distributie

In een fase-I-studie met 60 patiënten, met als doseringsschema een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten van 100 tot 750 mg/m<sup>2</sup> elke 3 weken, was het verdelingsvolume in 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

Massabalansstudies en metabolisatiestudies met 14 C-gemerkt medicatie, hebben aangetoond dat meer dan 50% van een intraveneus toegediende dosis irinotecan onveranderd wordt uitgescheiden, waarvan 33% met de faeces, voornamelijk via de gal, en 22% met de urine.

Twee metabole wegen vertegenwoordigen elk minstens 12% van de dosis:

- Hydrolyse door carboxylesterase tot de actieve metaboliet SN-38; SN-38 wordt voornamelijk geëlimineerd door glucuronidatie en verder door de gal- en nieruitscheiding (minder dan 0,5% van de irinotecandosis). Het SN-38-glucuroniet wordt vervolgens waarschijnlijk gehydrolyseerd in de darm.
- Oxidatie afhankelijk van enzymen van cytochroom P450 3A leidt tot een opening van de buitenste piperidinerings met vorming van APC (aminopentanoïnezuurderivaat) en NPC (primair aminederivaat) (zie rubriek 4.5).

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

#### Eliminatie

In een fase I-studie bij 60 patiënten met een doseringsschema van een 30 minuten durende intraveneuze infusie van 100 tot 750 mg/m<sup>2</sup> eenmaal elke drie weken, vertoonde irinotecan een bifasisch of trifasisch eliminatieprofiel. De gemiddelde plasmaklaring was 15 l/h/m<sup>2</sup> en het distributievolume tijdens de steady state (V<sub>dss</sub>) had een waarde van 157 l/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 laatste fase was de halfwaardetijd 14,2 uur. SN-38 vertoonde een bifasisch eliminatieprofiel met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van 13,8 uur.

De irinotecanklaring daalt met ongeveer 40% bij patiënten met een bilirubinegehalte tussen 1,5 en 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde. Bij deze patiënten geeft een dosis van 200 mg/m<sup>2</sup> irinotecan plasmablootstelling van het geneesmiddel die overeenkomt met deze die waargenomen wordt na 350 mg/m<sup>2</sup> bij 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-studies. Farmacokinetische parameters, berekend met een driecompartimentenmodel, kwamen overeen met de waarden zoals gevonden in fase I-studies. Alle studies hebben aangetoond dat irinotecan- (CPT-11) en SN-38-blootstelling proportioneel toeneemt met de toegediende CPT-11 dosis. Hun farmacokinetiek gedrag is onafhankelijk van het aantal voorafgaande cycli en het toedieningsschema.

#### Farmacokinetische/Farmacodynamische gegevens

De intensiteit van de belangrijkste toxische effecten van irinotecan (bijv. leukoneutropenie en diarree) houden verband met blootstelling (AUC) aan het originele geneesmiddel en de metaboliet SN-38. Een significante correlatie werd vastgesteld tussen hematologische toxiciteit (vermindering van leukocyten en neutrofielen tot nadir) of de intensiteit 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 inactivering van SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan naar inactief SN-38-glucuronide (SN-38G). Het UGT1A1-gen is zeer polymorf, wat een grote variëteit in metabole capaciteit tussen personen tot gevolg heeft. De meest kenmerkende genetische UGT1A1-varianten zijn UGT1A1\*28 en UGT1A1\*6. Deze varianten en andere congenitale deficiënties in de UGT1A1-expressie (zoals het syndroom van Gilbert en het syndroom van Crigler-Najjar) worden geassocieerd met een verminderde activiteit van dit enzym.

Patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn (bijv. homozygoot voor de UGT1A1\*28 of \*6 varianten) hebben een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen zoals neutropenie en diarree na toediening van irinotecan, als gevolg van SN-38-accumulatie. Volgens de gegevens uit verschillende meta-analyses, is het risico hoger bij patiënten die irinotecan-dosissen van >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. Het homozygoot UGT1A1\*28-genotype komt voor met een frequentie van 8-20% bij de Europese, Afrikaanse, nabije oostelijke en Latino-populatie. De \*6-variant is nagenoeg afwezig bij deze populaties. Bij de Oost-Aziatische populatie bedraagt de frequentie van \*28/\*28 ongeveer 1-4%, 3-8% voor \*6/\*28 en 2-6% voor \*6/\*6. Bij de Centraal- en Zuid-Aziatische populatie bedraagt de frequentie van \*28/\*28 ongeveer 17%, 4% voor \*6/\*28 en 0,2% voor \*6/\*6.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Het is bewezen dat irinotecan en SN-38 in vitro mutageen 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 in een periode van 91 weken na de behandeling geen tumoren waargenomen die verband hielden met de behandeling.

Onderzoek naar de toxiciteit na eenmalige en herhaalde toediening werd uitgevoerd bij muizen, ratten en honden. De belangrijkste toxische effecten werden waargenomen in de lymfatische en hemopoëtische 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 teratogeen bij ratten en konijnen bij lagere doses dan de therapeutische dosis voor mensen. Bij ratten vertoonden pups met externe afwijkingen geboren uit behandelde dieren een verlaagde vruchtbaarheid. Dit werd niet waargenomen bij morfologisch normale pups. Bij drachtige ratten was er een afname in placentaal gewicht en in de nakomelingen een verlaagde foetale levensvatbaarheid en toename in gedragsafwijkingen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sorbitol (E420)

Melkzuur

Natriumhydroxide en/of zoutzuur (voor aanpassing van pH)

Water voor injecties.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Irinotecan Hikma mag niet toegediend worden met andere geneesmiddelen dan met de geneesmiddelen die vermeld zijn in rubriek 6.6 (zie ook rubriek 4.2).

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Irinotecan Hikma moet verdund worden.

#### Na het openen:

De chemische en fysische stabiliteit van het gebruiksklare concentraat in de aangeprikte injectieflacon werd aangetoond voor 28 dagen bij kamertemperatuur, blootgesteld aan of beschermd tegen licht, en voor 28 dagen bij 2-8 °C, wanneer beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de gebruikte methode om te openen het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het product niet meteen wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### Na verdunning:

Na verdunning met 5% glucose bleek het product fysisch en chemisch stabiel gedurende 24 uur, wanneer het bewaard werd tussen 2-8°C en gedurende 12 uur als het bewaard werd tussen 25±2°C, ter bescherming tegen licht.

Na verdunning met 0,9% natriumchloride bleek het product fysisch en chemisch stabiel gedurende 24 uur, wanneer het bewaard werd tussen 2-8°C en gedurende 12 uur als het bewaard werd tussen 25±2°C, ter bescherming tegen licht.

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico van microbiële contaminatie uitsluit.

Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie/verdunning (etc.) heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

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

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van de aangeprikte injectieflacon, het gereconstitueerde en verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

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

Amberkleurige glazen injectieflacon, met FluroTec rubber stopper of equivalent en aluminium flip-off dop.

#### Verpakkingsgrootte:

Verpakking met 1 injectieflacon van 2 ml

Verpakking met 1 injectieflacon van 5 ml

Verpakking met 1 injectieflacon van 15 ml

Verpakking met 1 injectieflacon van 25 ml

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

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

#### Verwerking:

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

Als irinotecan-concentraat of infusievloeistof in contact komt met de huid, was dan onmiddellijk en grondig met water en zeep. Als Irinotecan Hikma oplossing of infusievloeistof in contact komt met slijmvliezen, dienen deze onmiddellijk met water gespoeld te worden.

#### Instructies voor verdunning:

Zoals met alle geneesmiddelen die per injectie kunnen worden toegediend het geval is, dient Irinotecan Hikma onder aseptische omstandigheden te worden bereid.

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

Zuig de vereiste hoeveelheid Irinotecan Hikma oplossing aseptisch op uit de injectieflacon met een

gekalibreerde injectiespuit en injecteer in een infuuszak of -fles van 250 ml die 0.9% natriumchloride-oplossing of 5% glucose-oplossing bevat. De infusie dient daarna grondig gemengd te worden door deze met de hand te roteren.

Instructies voor bescherming bij verdunning:

De voorbereiding moet uitgevoerd worden in een afgebakend gebied voor de manipulatie van het geneesmiddel (liefst onder een verticale laminaire flowkast). Het werkveld moet afgedekt worden met een absorberend papier en plastic folie om weg te werpen na afloop. Draag beschermende kleding: beschermende veiligheidsbril, kap, schort en handschoenen en wegwerpmaskers.

Open houders zoals gebruikte flessen met de injectievloeistof en infusieflessen en buisjes, injectiespuiten, katheters en buisjes, alsook cytotoxisch afval, moeten beschouwd worden als gevaarlijk afval en weggegooid worden in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor de verwerking van GEVAARLIJK afval.

Als er gemorst wordt, moet er beschermende kleding gebruikt worden. Gebroken glas moet opgeruimd worden in de vuilnisbakken voor gevaarlijk afval. De gecontamineerde oppervlakken moeten goed gespoeld worden met overvloedig koud water en grondig gereinigd worden. De gebruikte reinigingsmaterialen moeten weggegooid worden als gevaarlijk afval

Als Irinotecan Hikma in contact komt met de huid moet het gebied gespoeld worden met overvloedig stromend water en dan gewassen met zeep en water. Ingeval van contact met slijmvlieszen, moet dit gebied grondig worden gespoeld met water. Raadpleeg een arts als u enig ongemak ondervindt. Als Irinotecan Hikma in contact komt met de ogen, was ze dan grondig met overvloedig water. Neem onmiddellijk contact op met een oogarts.

Afvalverwerking:

Alle materialen die voor verdunnen en toedienen zijn gebruikt, dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften zoals die gelden voor cytotoxische stoffen.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, n.º 8, 8A - 8B  
Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal  
Tel: +351 21 980 84 10  
e-mail: portugalgeral@hikma.com

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

Irinotecan Hikma 40 mg/2 ml, concentraat voor oplossing voor infusie: BE534026  
Irinotecan Hikma 100 mg/5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie: BE534035  
Irinotecan Hikma 300 mg/15 ml, concentraat voor oplossing voor infusie: BE534044  
Irinotecan Hikma 500 mg/25 ml, concentraat voor oplossing voor infusie: BE534053

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 september 2018  
Datum van laatste verlenging: 25 juli 2022

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

Datum van goedkeuring: 02/2026