

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat bevat 20 mg irinotecan hydrochloride trihydraat overeenkomend met 17,33 mg/ml irinotecan. Elke injectieflacon van 2 ml, 5 ml, 15 ml of 25 ml Irinotecan Eugia bevat respectievelijk 40 mg, 100 mg, 300 mg of 500 mg irinotecan hydrochloride trihydraat.

Hulpstoffen met bekend effect:
Sorbitol E420

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Irinotecan Eugia is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gevorderde colorectale kanker:

- In combinatie met 5-fluorouracil en folinezuur bij patiënten zonder voorafgaande chemotherapie voor de ziekte in gevorderd stadium
- als enkelvoudig middel bij patiënten bij wie een gangbaar behandelingsschema waarin 5-fluorouracil was opgenomen, faalde.

Irinotecan in combinatie met cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie, na falen van irinotecanbevattende cytotoxische therapie.

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Alleen voor volwassenen. Irinotecan Eugia concentraat voor oplossing voor infusie dient te worden geïnfuseerd in een perifere of centrale ader.

Aanbevolen dosering

Bij monotherapie (bij eerder behandelde patiënten):

De aanbevolen dosering van irinotecan hydrochloride trihydraat is 350 mg/m² als intraveneuze infusie toegediend in 30 tot 90 minuten, iedere drie weken (zie hieronder: "Wijze van toediening" en 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 (5FU) en folinezuur (FA) is vastgesteld volgens het volgende schema (zie rubriek 5.1):

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

De aanbevolen dosering van irinotecan hydrochloride trihydraat 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.

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

Normaal gesproken wordt dezelfde dosering van irinotecan gebruikt als deze toegediend in de laatste cycli van het vorige irinotecan toedieningsschema. Irinotecan dient niet eerder dan 1 uur na afloop van de cetuximab infusie toegediend te worden.

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

Voor de dosering en de wijze van toediening van de combinatie capecitabine, zie rubriek 5.1 en zie de betreffende rubrieken in de capecitabine-samenvatting van de productkenmerken.

Aanpassing van de dosering

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

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

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

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

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

In combinatie met capecitabine voor patiënten van 65 jaar of ouder wordt een verlaging van de begintosis capecitabine tot 800 mg / m² tweemaal daags aanbevolen volgens de samenvatting van de productkenmerken voor capecitabine. Raadpleeg ook de aanbevelingen voor dosisaanpassingen in het combinatieregime in de samenvatting van de productkenmerken voor capecitabine.

Duur van de behandeling:

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

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een verminderde leverfunctie:

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

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

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

Patiënten met een verminderde nierfunctie:

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

Bejaarden:

Bij ouderen is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd. Voor deze patiënten dient echter de dosering zorgvuldig te worden gekozen omdat zij frequenter verminderde biologische functies hebben.

Deze patiënten dienen intensiever te worden bewaakt (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van irinotecanhydrochloride-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

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Chronische darmontsteking en/of darmobstructie (zie rubriek 4.4).
- Borstvoeding (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Bilirubinegehalte >3 maal de ULN (zie rubriek 4.4).
- Ernstig falen van de functie van het beenmerg.
- WHO performance status >2.
- Gelijktijdig gebruik van sintjanskruidpreparaten (zie rubriek 4.5)
- Levende verzwakte vaccins (zie rubriek 4.5).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Gezien de aard en frequentie van bijwerkingen zal Irinotecan Eugia alleen in de volgende gevallen worden voorgeschreven na afweging van de te verwachten voordelen ten opzichte van de mogelijke therapeutische risico's:

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

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

Late diarree

Patiënten moeten gewezen worden op het risico van late diarree die meer dan 24 uur na de toediening van irinotecan en op elk willekeurig tijdstip voor de volgende cyclus kan optreden. Tijdens monotherapie was de vijfde dag de mediaan van het tijdstip waarop, na de infusie van irinotecan hydrochloride trihydraat, de eerste vloeibare ontlasting optrad. Patiënten dienen hun arts hiervan snel op de hoogte te stellen en onmiddellijk met gepaste therapie te beginnen.

Patiënten met een verhoogde kans op diarree zijn zij die in het verleden radiotherapie van buik of bekken hebben gehad, zij die al voor aanvang van de therapie een hyperleukocytose hadden, zij met

een WHO performance status ≥ 2 en vrouwen. Als diarree niet op de juiste wijze wordt behandeld, kan deze levensbedreigend zijn, vooral als de patiënt tevens een neutropenie heeft.

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

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

Een profylactisch breedspectrumantibioticum dient toegevoegd te worden aan de behandeling van de diarree, als de diarree gepaard gaat met ernstige neutropenie (neutrofielen < 500 cellen/mm³).

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

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

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

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

Hematologie

In klinische studies was de frequentie van NCI CTC graad 3 en 4 neutropenie significant hoger bij patiënten die eerder bestraling van het bekken / de buikstreek kregen dan bij degenen die geen dergelijke bestraling hadden ontvangen. Patiënten met baselineserum totale bilirubinespiegels van 1,0 mg / dl of meer hebben ook een significant grotere kans op first-cycle graad 3 of 4 neutropenie dan die met bilirubinespiegels die minder dan 1,0 mg / dl waren.

Het is raadzaam tijdens de behandeling met irinotecan het bloedbeeld wekelijks te controleren. Patiënten dienen zich bewust te zijn van het risico op neutropenie en de betekenis van koorts. Met koorts gepaard gaande neutropenie (temperatuur $>38^{\circ}\text{C}$ en neutrofielen ≤ 1000 cellen/mm³) dient met spoed in het ziekenhuis behandeld te worden met intraveneuze breedspectrumantibiotica.

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

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

Leverfunctiestoornis

Leverfunctietesten dienen te worden uitgevoerd bij aanvang van de therapie en vóór elke cyclus.

Wekelijkse controle van het bloedbeeld dient te worden uitgevoerd bij patiënten met bilirubinespiegels tussen de 1,5 en 3 maal de ULN, vanwege de verminderde klaring van irinotecan (zie rubriek 5.2) en daarmee het verhoogde risico op hematotoxiciteit in deze patiëntengroep. Irinotecan mag niet worden toegediend aan patiënten met een bilirubine >3 maal ULN (zie rubriek 4.3).

Misselijkheid en braken

Een preventieve behandeling met een anti-emeticum wordt aanbevolen voor elke behandeling met irinotecan. Misselijkheid en braken zijn vaak gemeld. Patiënten die braken en late diarree hebben, dienen zo snel mogelijk voor behandeling in een ziekenhuis te worden opgenomen.

Acuut cholinergisch syndroom

Als zich een acuut cholinergisch syndroom voordoet (gedefinieerd als vroegtijdige diarree en een reeks symptomen zoals zweten, buikkrimp, miosis en speekselvloed), dient atropinesulfaat (250 microgram subcutaan) toegediend te worden, tenzij daar klinisch een contra-indicatie voor bestaat (zie rubriek 4.8).

Deze symptomen kunnen tijdens of kort na infusie van irinotecan worden waargenomen, worden geacht verband te houden met de anticholinesterase-activiteit van de irinotecan-stamverbinding en er wordt verwacht dat deze vaker voorkomen bij hogere doses irinotecan.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met astma. Bij patiënten bij wie zich een acuut en ernstig cholinergisch syndroom voordeed, wordt het preventieve gebruik van atropinesulfaat aanbevolen bij volgende toedieningen van irinotecan.

Ademhalingsstelselaandoeningen

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

Bloeduitstorting

Hoewel irinotecan geen bekend geneesmiddel is, moet extravasatie worden voorkomen en moet de infusieplaats worden gecontroleerd op tekenen van ontsteking. Mocht extravasatie optreden, dan is het raadzaam de site te spoelen en ijs aan te brengen.

Ouderen

Vanwege de grotere frequentie van verminderde biologische functies, met name de leverfunctie, moet bij oudere patiënten de dosiskeuze met Irinotecan Eugia voorzichtig zijn (zie rubriek 4.2).

Chronische inflammatoire darmziekte en / of darmobstructie

Patiënten mogen niet worden behandeld met Irinotecan Eugia totdat de darmobstructie is verdwenen (zie rubriek 4.3).

Nierfunctie

Verhogingen van serumcreatinine of bloedureumstikstof zijn waargenomen. Er zijn gevallen geweest van acuut nierfalen. Deze gebeurtenissen werden over het algemeen toegeschreven aan complicaties

van infectie of aan uitdroging gerelateerd aan misselijkheid, braken of diarree. Zeldzame gevallen van nierdisfunctie door het tumorlyssyndroom zijn ook gemeld.

Bestralingstherapie

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

Hartaandoeningen

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

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

Bloedvataandoeningen

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

Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit

Patiënten die UGT1A1 trage metaboliseerders zijn, zoals patiënten met het syndroom van Gilbert (bijv. homozygoot voor UGT1A1*28- of *6-varianten) hebben een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree na behandeling met irinotecan. Dit risico neemt toe met het dosisniveau van irinotecan.

Hoewel er geen precieze dosisverlaging van de startdosis is vastgesteld, moet een verlaagde startdosis van irinotecan worden overwogen voor patiënten die UGT1A1 trage metaboliseerders zijn, met name patiënten aan wie doses >180 mg/m² worden toegediend of kwetsbare patiënten. Bij deze patiëntenpopulatie moet rekening worden gehouden met toepasselijke klinische richtlijnen voor dosisaanbevelingen. Volgende doses kunnen worden verhoogd op basis van de individuele tolerantie van de patiënt voor de behandeling.

UGT1A1-genotypering kan worden gebruikt om patiënten te identificeren met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree, maar de klinische bruikbaarheid van genotypering vóór de behandeling is onzeker, aangezien UGT1A1-polymorfisme niet alle toxiciteit verklaart die wordt waargenomen bij behandeling met irinotecan (zie rubriek 5.2).

Andere

Onregelmatige gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie of falen van de bloedsomloop zijn waargenomen bij patiënten die episodes van uitdroging hebben gehad die gepaard gingen met diarree en / of braken, of sepsis.

Anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden /mannen:

Vanwege de mogelijkheid van genotoxiciteit dienen vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden het advies te krijgen om uiterst effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende

6 maanden na de laatste dosis irinotecan.

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

Borstvoeding

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

Gelijktijdige toediening van irinotecan met een sterke remmer (bijvoorbeeld ketoconazol) of inductor (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, apalutamide) van CYP3A4 kan het metabolisme van irinotecan veranderen en moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. .

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Sint-Janskruid: afname van de actieve metaboliet van irinotecan, SN-38, plasmaspiegels. In een klein farmacokinetisch onderzoek (n = 5), waarbij irinotecan 350 mg / m² gelijktijdig werd toegediend met Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) 900 mg, werd een afname van 42% in de actieve metaboliet van irinotecan, SN-38, plasma concentraties waargenomen. Dientengevolge dient Sint-Janskruid niet met irinotecan te worden toegediend.

Levende verzwakte vaccins (bijv. gelekoortsvaccin): kans op gegeneraliseerde reactie op vaccins, mogelijk fataal. Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met irinotecan en gedurende 6 maanden na het staken van de chemotherapie. Gedode of geïnactiveerde vaccins kunnen worden toegediend; de reactie op dergelijke vaccins kan echter verminderd zijn.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van irinotecan met sterke remmers of inductors van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) kan het metabolisme van irinotecan veranderen en moet worden vermeden (zie rubriek 4.4):

Sterke CYP3A4- en / of UGT1A1-inducerende geneesmiddelen: (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne of apalutamide):

Risico op verminderde blootstelling aan irinotecan, SN-38 en SN-38-glucuronide en verminderde farmacodynamische effecten. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van CYP3A4-inducerende anticonvulsieve geneesmiddelen leidt tot verminderde blootstelling aan irinotecan, SN-38 en SN-38-glucuronide en verminderde farmacodynamische effecten. De effecten van dergelijke anticonvulsieve geneesmiddelen werden weerspiegeld door een afname van de AUC van SN-38 en SN-38G met 50% of meer. Naast de inductie van CYP3A4-enzymen, kunnen versterkte glucuronidering en verhoogde biliare excretie een rol spelen bij het verminderen van de

blootstelling aan irinotecan en zijn metabolieten. Bovendien bestaat er met fenytoïne een risico van exacerbatie van convulsies als gevolg van de verlaging van de spijsverteringsabsorptie door fenytoïne door cytotoxische geneesmiddelen.

Sterke CYP3A4-remmers: (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, proteaseremmers, claritromycine, erytromycine, telithromycine):

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

UGT1A1-remmers: (bijvoorbeeld atazanavir, ketoconazol, regorafenib)

Risico om de systemische blootstelling aan SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan, te verhogen. Artsen moeten hiermee rekening houden als de combinatie onvermijdelijk is.

Andere CYP3A4-remmers: (bijvoorbeeld crizotinib, idelalisib)

Risico op toename van irinotecan-toxiciteit als gevolg van een afname van het irinotecan-metabolisme door crizotinib of idelalisib.

Voorzichtigheid bij gebruik

Vitamine K-antagonisten: Verhoogd risico op bloedingen en trombotische voorvallen bij tumorziekten. Als vitamine K-antagonist wordt geïndiceerd, is een verhoogde frequentie van de monitoring van INR (International Normalised Ratio) vereist.

Gelijktijdig gebruik om rekening mee te houden

Immunodepressieve middelen: (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus): excessieve immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.

Neuromusculair blokkerende stoffen: Interactie tussen irinotecan en neuromusculair blokkerende stoffen kan niet worden uitgesloten. Aangezien irinotecan anticholinesterase-activiteit heeft, kunnen geneesmiddelen met anticholinesterase-activiteit de neuromusculaire blokkerende effecten van suxamethonium verlengen en de neuromusculaire blokkade van niet-depolariserende geneesmiddelen kan worden tegengewerkt.

Andere combinaties

5-fluorouracil / folinezuur: Gelijktijdige toediening van 5-fluorouracil / folinezuur in het combinatieregime verandert niets aan de farmacokinetiek van irinotecan.

Bevacizumab: resultaten van een speciale geneesmiddelinteractiestudie toonden geen significant effect van bevacizumab op de farmacokinetiek van irinotecan en zijn actieve metaboliet SN-38 aan. Dit sluit echter niet uit dat de toxiciteiten toenemen vanwege hun farmacologische eigenschappen.

Cetuximab: er is geen bewijs dat het veiligheidsprofiel van irinotecan wordt beïnvloed 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 beperkte gegevens over het gebruik van irinotecan bij zwangere vrouwen. Bij dieren werden embryotoxische en teratogene effecten opgemerkt (zie rubriek 5.3). Daarom mag Irinotecan Eugia, op basis van resultaten van dieronderzoek en van het werkingsmechanisme van irinotecan, niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij strikt 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 metaboliet 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 Eugia duurt (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen humane gegevens over het effect van irinotecan op de vruchtbaarheid. Bij dieren zijn nadelige effecten van irinotecan op de vruchtbaarheid van nakomelingen gedocumenteerd (zie rubriek 5.3). Voordat er met Irinotecan Eugia wordt gestart, overweeg patiënten te adviseren over de bewaring van gameten.

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

Irinotecan heeft matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De patiënten moeten gewaarschuwd worden voor mogelijke duizeligheid of visusstoornissen die binnen 24 uur na de toediening van irinotecan kunnen optreden; als deze symptomen optreden dient hen te worden afgeraden een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

KLINISCHE STUDIES

De bijwerkingen zijn uitgebreid verzameld uit studies bij gemetastaseerde colorectale kanker; de frequenties worden hieronder weergegeven. De bijwerkingen voor andere indicaties zullen naar verwachting vergelijkbaar zijn met die voor colorectale kanker.

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

Neutropenie is een dosisbeperkend toxisch effect. Neutropenie was omkeerbaar en niet cumulatief; de mediane dag tot nadir was 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 verschillende andere symptomen zoals buikpijn, zweten, myosis en verhoogde speekselafscheiding tijdens of binnen de eerste 24 uur na de infusie van irinotecan. Deze symptomen verdwijnen na toediening van atropine (zie rubriek 4.4).

MONOTHERAPIE

De volgende bijwerkingen die als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan de toediening van irinotecan werden beschouwd, zijn gemeld bij 765 patiënten in de aanbevolen dosis van 350 mg / m² in monotherapie. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. Frequenties worden gedefinieerd als: 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); Zeer zelden (<1 / 10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen Gerapporteerd met irinotecan in monotherapie (350 mg / m² om de 3 weken)		
MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Frequentie Categorie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie
	Zeer vaak	Bloedarmoede
	Vaak	Thrombocytopenie
	Vaak	Febriele neutropenie
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinerge syndroom
Maag-darmstoornissen	Zeer vaak	Diarree
	Zeer vaak	Braken
	Zeer vaak	Misselijkheid
	Zeer vaak	Buikpijn
	Vaak	Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Mucosale ontsteking
	Zeer vaak	Pyrexie
	Zeer vaak	Asthenie
Onderzoeken	Vaak	Verhoogd bloedcreatinine
	Vaak	Verhoogd transaminasen (ALT en AST)
	Vaak	Bloedbilirubine
	Vaak	Verhoogde bloed alkalische fosfatase

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (monotherapie)

Ernstige diarree werd waargenomen bij 20% van de patiënten die aanbevelingen volgden voor het behandelen van diarree. Van de evalueerbare cycli heeft 14% ernstige diarree. De mediane tijd van

aanvang van de eerste vloeibare ontlasting was op dag 5 na de infusie van irinotecan hydrochloride trihydraat.

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

Constipatie is 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 van minder dan 1000 cellen / mm³, waaronder 7,6% met een aantal neutrofielen <500 cellen / mm³.

Totaal herstel werd meestal bereikt op dag 22.

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

Infecties kwamen voor bij ongeveer 10,3% van de patiënten (2,5% van de cycli) en waren geassocieerd met ernstige neutropenie bij ongeveer 5,3% van de patiënten (1,1% van de cycli) en resulteerden in 2 gevallen in de dood.

Bloedarmoede 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 1,8% van de cycli met 0,9% met trombocyten tellen \leq 50.000 cellen / mm³ en 0,2% van de cycli.

Bijna alle patiënten vertoonden een herstel tegen dag 22.

Acuut cholinergisch syndroom

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

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 bij afwezigheid van infectie en zonder gelijktijdige ernstige neutropenie trad op bij 12% van de patiënten die werden behandeld met monotherapie.

Laboratorium testen

Voorbijgaande en milde tot matige toenames in serumwaarden van transaminasen, alkalische fosfatase of bilirubine werden waargenomen bij respectievelijk 9,2%, 8,1% en 1,8% van de patiënten bij afwezigheid van progressieve levermetastasen.

Voorbijgaande en milde tot matige stijging van de serumspiegels van creatinine zijn waargenomen bij 7,3% van de patiënten.

COMBINATIETHERAPIE

De bijwerkingen die in deze rubriek worden beschreven, hebben betrekking op irinotecan.

Er is geen bewijs dat het veiligheidsprofiel van irinotecan beïnvloed wordt door cetuximab of omgekeerd. In combinatie met cetuximab waren de additioneel gemelde bijwerkingen die van

cetuximab (zoals 88% dermatitis acneiform). Zie ook de respectievelijke samenvatting van de productkenmerken voor informatie over bijwerkingen van irinotecan in combinatie met cetuximab.

Bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met capecitabine in combinatie met irinotecan en die werden gezien met capecitabine monotherapie of die werden gezien in een hogere frequentiegroep in vergelijking met capecitabine als monotherapie, omvatten: *Zeer vaak, alle graad nadelige geneesmiddelreacties*: trombose / embolie; *Vaak voorkomende bijwerkingen van alle gradaties*: overgevoeligheid, myocardischemie / infarct; *Vaak voorkomende bijwerkingen van graad 3 en graad 4*: febriële neutropenie. Zie de capecitabine samenvatting van productkenmerken voor volledige informatie over bijwerkingen van capecitabine.

Graad 3 en graad 4 bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met capecitabine in combinatie met irinotecan en bevacizumab in vergelijking met deze welke werden gezien met capecitabine monotherapie of die werden gezien bij een hogere frequentiegroep in vergelijking met capecitabine monotherapie omvatten: *Common, graad 3 en graad 4 bijwerking reacties*: neutropenie, trombose / embolie, hypertensie en myocardischemie / -infarct. Zie de respectievelijke samenvatting van de productkenmerken van capecitabine en bevacizumab voor volledige informatie over bijwerkingen van capecitabine en bevacizumab.

Graad 3 hypertensie was het belangrijkste significante risico dat gepaard ging met de toevoeging van bevacizumab aan bolus irinotecan / 5- FU / FA. Bovendien was er een kleine toename van de graad 3/4 chemotherapie-bijwerkingen van diarree en leukopenie met dit regime in vergelijking met patiënten die alleen bolus irinotecan / 5-FU / FA kregen. Voor meer informatie over bijwerkingen in combinatie met bevacizumab, zie de samenvatting van de productkenmerken van bevacizumab.

Irinotecan is onderzocht in combinatie met 5-FU en FA voor gemetastaseerde colorectale kanker.

Veiligheidsgegevens van bijwerkingen uit klinische onderzoeken tonen zeer vaak mogelijke of waarschijnlijke NCI-graad 3 of 4 gerelateerde bijwerkingen waarnemingen in het bloed en de lymfestelselaandoeningen, maagdarmselselaandoeningen en huid- en onderhuidaandoeningen MedDRA-systeem-orgaanklassen.

De volgende bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk in verband werden gebracht met de toediening van irinotecan zijn gerapporteerd bij 145 patiënten behandeld met irinotecan in combinatietherapie met 5FU / FA in 2 wekelijks toedieningsschema bij de aanbevolen dosis van 180 mg / m².

Bijwerkingen Gerapporteerd met irinotecan in combinatietherapie (180 mg / m² om de 2 weken)		
MedDRA Systeem OrgaanKlasse	Frequentie Categorie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Thrombocytopenie
	Zeer vaak	Neutropenie
	Zeer vaak	Bloedarmoede
	Vaak	Febriële neutropenie
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinerge syndroom
Maag-darmstoornissen	Zeer vaak	Diarree
	Zeer vaak	Braken
	Zeer vaak	Misselijkheid

	Vaak	Buikpijn
	Vaak	Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Mucosale ontsteking
	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	Pyrexie
Onderzoeken	Zeer vaak	Verhoogd transaminasen (ALT en AST)
	Zeer vaak	Bloedbilirubine
	Zeer vaak	Verhoogde bloed alkalische fosfatase

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (combinatietherapie)

Ernstige diarree werd waargenomen bij 13,1% van de patiënten die aanbevelingen opvolgen voor het behandelen van diarree. Van de evalueerbare cycli heeft 3,9% ernstige diarree.

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

Constipatie ten opzichte van irinotecan en / of loperamide is 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 van minder dan 1000 cellen / mm³, inclusief 2,7% met een aantal neutrofielen <500 cellen / mm³. Totaal herstel werd meestal binnen 7-8 dagen bereikt.

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

Infecties traden op bij ongeveer 2% van de patiënten (0,5% van de cycli) en waren geassocieerd met ernstige neutropenie bij ongeveer 2,1% van de patiënten (0,5% van de cycli) en resulteerden in 1 geval in de dood.

Bloedarmoede 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 bij 21,8% van de cycli. Er werd geen ernstige trombocytopenie (<50.000 cellen / mm³) waargenomen.

Acuut cholinergisch syndroom: ernstig voorbijgaand acuut cholinerge 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 oorzakelijk verband met irinotecan is niet duidelijk vastgesteld.

Pyrexie bij afwezigheid van infectie en zonder bijkomende ernstige neutropenie trad op bij 6,2% van de patiënten die in combinatietherapie werden behandeld.

Laboratorium testen

Overgangsserumspiegels (graad 1 en 2) van SGPT, SGOT, alkalische fosfatase of bilirubine werden waargenomen bij respectievelijk 15%, 11%, 11% en 10% van de patiënten bij afwezigheid van progressieve levermetastasen. Voorbijgaande graad 3 werd waargenomen bij respectievelijk 0%, 0%, 0%

en 1% van de patiënten. Er werd geen graad 4 waargenomen.

Verhogingen van amylase en / of lipase zijn zeer zelden gemeld.

Zeldzame gevallen van hypokaliëmie en hyponatriëmie die meestal verband houden met diarree en braken zijn gemeld.

ANDERE NEGATIEVE GEBEURTENISSEN DIE IN KLINISCHE STUDIES WORDEN VERMELD MET DE WEKELIJKSE REGIMEN VOOR IRINOTECAN

De volgende aanvullende geneesmiddel gerelateerde voorvallen zijn gerapporteerd in klinische studies met irinotecan: pijn, sepsis, anorectale aandoening, GI candida-infectie, hypomagnesiëmie, huiduitslag, huidaandoeningen, vreemde gang, verstoring, verwardheid, hoofdpijn, syncope, blozen, bradycardie, urineweg infectie, borstpijn, verhoogd gamma-glutamyltransferase, extravasatie en tumorlyssyndroom, cardiovasculaire aandoeningen (angina pectoris, hartstilstand, hartinfarct, myocardischemie, perifere vasculaire aandoening, vaataandoening) en trombo-embolische gebeurtenissen (arteriële trombose, herseninfarct, cerebrovasculair accident, diepe veneuze trombose, perifere embolie, longembolie, tromboflebitis, trombose en plotseling overlijden) (zie rubriek 4.4).

POST-MARKETING SURVEILLANCE

Frequenties van postmarketingsurveillance zijn niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

MedDRA-systeem-orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomembraneuze colitis waarvan er één bacteriologisch is gedocumenteerd (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepsis • Schimmelinfecties^a • Virale infecties^b
Bloed en lymfatisch systeem stoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocytopenie met antilichamen tegen bloedplaatjes
Immuunsysteemaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Overgevoeligheid • Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Uitdroging (door diarree en braken) • Hypovolemie
Zenuwstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Spraakstoornis in het algemeen van voorbijgaande aard, in sommige gevallen werd de gebeurtenis toegeschreven aan het cholinergische syndroom waargenomen tijdens of kort na infusie van irinotecan • Paresthesie • Onvrijwillige spiercontracties
Hartaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertensie (tijdens of na infusie) • Cardio-bloedsomloop mislukt*
Bloedvataandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitiële longziekte die optreedt als longinfiltratie komt niet vaak voor tijdens behandeling met irinotecan; vroege effecten zoals dyspnoe zijn gemeld (zie rubriek 4.4). • Dyspnoe (zie rubriek 4.4)

	<ul style="list-style-type: none"> • De hik
Maagdarmstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Intestinale obstructie • Ileus: gevallen van ileus zonder voorafgaande colitis zijn ook gemeld • Megacolon • Gastro-intestinale bloeding • Colitis; in sommige gevallen werd colitis gecompliceerd door ulceratie, bloeding, ileus of infectie. • Typhlitis • Colitis ischemisch • Colitis ulcerative • Symptomatische of asymptomatische pancreasenzymen verhoogd • Intestinale perforatie
Lever- en galaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Lever steatose • Steatohepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Huidreactie
Musculoskeetaal en verbindend weefselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • krampen
Nier- en urinewegaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Nierinsufficiëntie en acuut nierfalen in het algemeen bij patiënten die geïnfecteerd raken en / of volume dat is uitgeput door ernstige gastro-intestinale toxiciteit. * • Nierinsufficiëntie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Reactie op de plaats van de infusie
Onderzoeken	<ul style="list-style-type: none"> • Amylase verhoogd • Lipase verhoogd • Hypokaliëmie • Hyponatriëmie heeft meestal te maken met diarree en braken • Transaminasen verhoogd (d.w.z. AST en ALT) in de afwezigheid van progressieve levermetastasen zijn zeer zelden gerapporteerd.
<p>* Onregelmatige gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie of cardiovasculaire insufficiëntie zijn waargenomen bij patiënten die episodes van uitdroging hebben gehad die gepaard gingen met diarree en / of braken, of sepsis</p> <p>^a. bv. Pneumocystis jirovecii pneumonie, bronchopulmonale aspergillose, systemische candida.</p> <p>^b. bv. Herpes zoster, influenza, hepatitis B reactivatie, cytomegalovirus colitis.</p>	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97

B-1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn meldingen geweest van overdosering bij doses tot ongeveer tweemaal de aanbevolen therapeutische dosis, die fataal kan zijn. De meest significante gerapporteerde bijwerkingen waren ernstige neutropenie en ernstige diarree.

Beheer

Er is geen antidotum bekend voor irinotecan. Maximale ondersteunende zorg moet worden ingesteld om uitdroging door diarree te voorkomen en om eventuele infectieuze complicaties te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Andere antineoplastische agentia, ATC Code: L01CE02.

Werkingsmechanisme

Experimentele gegevens:

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

In vitro bleken irinotecan en SN-38 niet significant door het P-glycoproteïne MDR herkend te worden en lieten deze een cytotoxisch effect zien op cellijnen die resistent zijn voor doxorubicine en vinblastine.

Bovendien heeft irinotecan een brede antitumorwerking *in vivo* in muriene tumormodellen (P03 adenocarcinoom van de ductus pancreaticus, MA16/C adenocarcinoom van de mammae, C38 en C51 adenocarcinomen van het colon), en tegen menselijke xenotransplantaties (Co-4 adenocarcinoom van het colon, Mx-1 adenocarcinoom van de mammae, ST-15 en SC-16 adenocarcinomen van de maag). Irinotecan is ook actief tegen tumoren die P-glycoproteïne MDR tot expressie brengen (vincristine- en doxorubicineresistente P388 leukemieën).

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

Klinische gegevens:

In combinatietherapie voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom **In combinatietherapie met folinezuur en 5-fluorouracil:**

Een fase III onderzoek werd uitgevoerd bij 385 nog onbehandelde patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker die werden behandeld met ofwel het tweewekelijks behandelingschema (zie rubriek 4.2) ofwel het wekelijkse behandelingschema's. In het tweewekelijkse schema werd op dag 1 de toediening van 180 mg/m² irinotecan hydrochloride trihydraat 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 werden folinezuur en 5-fluorouracil volgens dezelfde doseringsschema's toegediend. In het wekelijkse schema wordt de toediening van 80 mg/m² irinotecan hydrochloride trihydraat 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		Wekelijks doseringsschema		Tweewekelijks doseringsschema	
	n=198		n=50		n=148	
	Irinotecan hydrochloride trihydraat / 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan hydrochloride trihydraat / 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan hydrochloride trihydraat / 5FU/FA	5FU/FA
Respons percentage (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-waarde	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediane tijd tot progressie (mnd)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-waarde	p<0,001		ns		p=0,001	
Mediane duur van respons (mnd)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-waarde	Ns		p=0,043		ns	
Mediane duur van respons en stabilisatie (mnd)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-waarde	p<0,001		ns		p=0,003	
Mediane tijd tot falen van de therapie (mnd)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-waarde	p=0,0014		ns		p<0,001	
Mediane overleving (mnd)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-waarde	p=0,028		ns		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinezuur

ns: niet significant

*: als per protocol populatie-analyse

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

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

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

In combinatie met bevacizumab

In gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde klinische fase-III studie is de combinatie van bevacuzimab met irinotecan/5FU/FA voor de eerstelijnsbehandeling voor 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
<i>Aantal patiënten</i>	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% betrouwbaarheidsinterval	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-waarde		0,0036
Duur van de respons		
Mediane tijd (maanden)	7,1	10,4
25-75 percentiel (maanden)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg elke 2 weken.

^b Relatief ten opzichte van controle arm.

In combinatietherapie met cetuximab:

EMR 62 202-013: deze gerandomiseerde studie bij patiënten met uitgezaaide colorectale kanker die geen eerdere behandeling voor gemetastaseerde ziekte hadden gekregen, vergeleek de combinatie van cetuximab en irinotecan plus infuus met 5-fluorouracil / folinezuur (5-FU / FA) (599 patiënten) tot dezelfde chemotherapie alleen (599 patiënten). Het aandeel van patiënten met KRAS-wild-type tumoren uit de patiëntenpopulaties evalueerbaar voor KRAS-status omvatte 64%.

De werkzaamheidsgegevens die in dit onderzoek zijn gegenereerd, zijn samengevat in de onderstaande tabel:

	Totale populatie	KRAS wild-type populatie
--	-------------------------	---------------------------------

Variabele	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	
PVO				
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 infuus 5-FU / FA; ORR = objectieve respons ratio (patiënten met volledige respons of gedeeltelijke respons); PVO = progressievrije overlevingstijd

In combinatietherapie met capecitabine

Gegevens uit een gerandomiseerde, gecontroleerde fase III-studie (CAIRO) ondersteunen het gebruik van capecitabine bij een startdosering van 1.000 mg / m² gedurende 2 weken elke 3 weken in combinatie met irinotecan voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker. Achthonderdtwintig (820) patiënten werden gerandomiseerd en kregen ofwel een sequentiële behandeling (n = 410) of een combinatiebehandeling (n = 410). Sequentiële behandeling bestond uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1250 mg / m² tweemaal daags gedurende 14 dagen), tweedelijns irinotecan (350 mg / m² op dag 1) en een derde-lijns combinatie van capecitabine (1000 mg / m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) met oxaliplatin (130 mg / m² op dag 1). Combinatiebehandeling bestond uit eerstelijnsbehandeling van capecitabine (1000 mg / m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) gecombineerd met irinotecan (250 mg / m² op dag 1) (XELIRI) en tweedelijns capecitabine (1.000 mg / m² tweemaal daags voor 14 dagen) plus oxaliplatin (130 mg / m² op dag 1). Alle behandelingscycli werden met tussenpozen van 3 weken toegediend. Bij eerstelijnsbehandeling was de mediane progressievrije overleving bij de intent-to-treat-populatie 5,8 maanden (95% CI, 5,1-6 maanden) voor capecitabine monotherapie en 7,8 maanden (95% CI, 7,0-8,3 maanden) voor XELIRI. (p = 0,0002).

Gegevens uit een tussentijdse analyse van een multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde fase II-studie (AIO KRK 0604) ondersteunen het gebruik van capecitabine bij een startdosering van 800 mg / m² gedurende 2 weken elke 3 weken in combinatie met irinotecan en bevacizumab voor de eerste lijnbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker. Honderdvijftien (115) patiënten werden gerandomiseerd voor behandeling met capecitabine gecombineerd 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 infusie van 30 minuten op dag 1 elke 3 weken), en bevacizumab (7,5 mg / kg als een infusie van 30 tot 90 minuten op dag 1 om de 3 weken); in totaal 118 patiënten werden gerandomiseerd voor behandeling met capecitabine gecombineerd met oxaliplatin plus bevacizumab: capecitabine (1.000 mg / m² tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 7 dagen), oxaliplatin (130 mg / m² als een infuus van 2 uur op dag 1 om de 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg / kg als infusie van 30 tot 90 minuten op dag 1 om de 3 weken). Progressievrije overleving na 6 maanden in de intent-to-treat-populatie was 80% (XELIRI plus bevacizumab) versus 74% (XELOX plus bevacizumab). Het totale responspercentage (complete respons plus gedeeltelijke respons) was 45% (XELOX plus bevacizumab) versus 47% (XELIRI plus bevacizumab).

Bij monotherapie voor de tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom:

Klinische fase II/III onderzoeken werden uitgevoerd bij meer dan 980 patiënten met gemetastaseerd colorectale kanker volgens het driewekelijks schema, bij wie voorafgaande therapie met 5-FU faalde. De werkzaamheid werd geëvalueerd bij 765 patiënten met een gedocumenteerde progressie 5-FU bij toelating tot het onderzoek.

Fase III

	Irinotecan versus supportive care			Irinotecan versus 5FU		
	Irinotecan hydrochloride trihydraat	Supportive care	p-waarden	Irinotecan hydrochloride trihydraat	5FU	p-waarden
	<i>n=183</i>	<i>n=90</i>		<i>n=127</i>	<i>n=129</i>	
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 (mnd)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

Nvt: niet van toepassing

*: statistisch significant verschil

In fase II onderzoeken, uitgevoerd bij 455 patiënten in het driewekelijkse doseringsschema, was de progressievrije overleving na 6 maanden 30% en de mediane overleving 9 maanden. De mediane tijd tot progressie was 18 weken.

Bovendien zijn niet-vergelijkende fase II studies uitgevoerd bij 304 patiënten behandeld volgens het wekelijkse doseringsschema met een dosis van 125 mg/m² toegediend als intraveneuze infusie in 90 minuten gedurende 4 opeenvolgende weken, gevolgd door 2 weken rust. In deze studies was de mediane tijd tot progressie 17 weken en de mediane overleving 10 maanden. Bij 193 patiënten behandeld volgens het wekelijkse doseringsschema met een begindosering van 125 mg/m² was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van het 3-wekelijks doseringsschema. De mediane tijd die verliep tot het moment waarop de eerste vloeibare ontlasting ontstond was 11 dagen.

In combinatie met cetuximab na falen van irinotecan-inclusief cytotoxische therapie:

De werkzaamheid van de combinatie van cetuximab met irinotecan was onderzocht in twee klinische studies. Een totaal van 356 patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met EGFR-expressie, bij wie recente irinotecanbevattende cytotoxische therapie faalde en wie tenminste een Karnofsky performance status van 60 hadden, maar van wie de meerderheid een Karnofsky performance status van \geq 80 hadden, kreeg de combinatietherapie.

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

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

De gegevens i.v.m. werkzaamheid uit deze studies zijn in onderstaande tabel samengevat:

Studie	N	ORR	DCR	PFS (maanden)	OS (maanden)
--------	---	-----	-----	---------------	--------------

		n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	Mediaan	95%CI	Mediaan	95%CI
Cetuximab + irinotecan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

CI: betrouwbaarheidsinterval

DCR: disease control rate (patiënten met complete respons, partiële respons of stabiele ziekte gedurende tenminste 6 weken)

ORR: objectief responspercentage (patiënten met complete of partiële respons)

OS: totale overlevingstijd)

PFS: progressievrije overleving

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Aan het einde van de infusie waren de gemiddelde piekplasmaconcentraties van irinotecan en SN-38 bij de aanbevolen dosis van 350 mg / m² respectievelijk 7,7 µg / mL en 56 ng / mL en het gemiddelde oppervlak onder de curve (AUC) waren respectievelijk 34 µg.h / mL en 451 ng.h / mL. Een grote interindividuele variabiliteit in farmacokinetische parameters wordt in het algemeen waargenomen voor SN-38.

Distributie

In een fase I studie bij 60 patiënten met een doseringsschema van een 30 minuten durende intraveneuze infusie van 100 tot 750 mg/m² elke 3 weken haalde 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

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 faeces voornamelijk via de gal en 22% in de urine.

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

- hydrolyse tot het actieve metaboliet SN-38 door 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 terminale piperidineringsring door cytochroom P450 3A enzymen resulterend in een APC (aminopentanoïnezuurderivaat) en een NPC (primaire aminoderivaat) (zie rubriek 4.5).

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

Eliminatie

In een fase I studie bij 60 patiënten met een doseringsschema van een 30 minuten durende intraveneuze infusie van 100 tot 750 mg/m² elke 3 weken, vertoonde irinotecan een bifasisch of trifasisch eliminatieprofiel. De gemiddelde plasmaklaring was 15 liter/uur/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 laatste fase was de halfwaardetijd 14,2 uur. SN-38 vertoonde een bifasisch eliminatieprofiel met een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 13,8 uur.

Irinotecanklaring is met ongeveer 40% afgenomen bij patiënten met bilirubinemie tussen de 1,5 en 3 maal de bovengrens van de ULN. In deze patiënten leidt een 200 mg/m² irinotecandosis tot de 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 analyse van irinotecan is uitgevoerd bij 148 patiënten met gemetastaseerde colorectalkanker 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 toenemen met de toegediende CPT-11 dosis; hun farmacokinetiek is onafhankelijk van het aantal voorafgaande cycli en het toedieningschema.

Farmacokinetische / farmacodynamische relatie (s)

De intensiteit van de belangrijkste toxiciteiten die optreden bij irinotecan (bv. Leukoneutropenie en diarree) zijn gerelateerd aan de blootstelling (AUC) aan het hoofdgeneesmiddel en de metaboliet SN-38. Significante correlaties werden waargenomen tussen hematologische toxiciteit (afname van witte bloedcellen en neutrofielen bij nadir) of diarree-intensiteit en zowel irinotecan als metaboliet SN-38 AUC-waarden bij monotherapie.

Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit

Uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) is betrokken bij de metabole deactivering van SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan, tot inactief SN-38-glucuronide (SN-38G). Het UGT1A1-gen is zeer polymorf, wat resulteert in variabele metabolische capaciteiten bij individuen. De best gekarakteriseerde genetische varianten van UGT1A1 zijn UGT1A1*28 en UGT1A1*6. Deze varianten en andere aangeboren tekortkomingen in UGT1A1-expressie (zoals het syndroom van Gilbert en Crigler-Najjar) zijn geassocieerd met verminderde activiteit van dit enzym.

Patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn (bijv. homozygoot voor UGT1A1*28- of *6-varianten) lopen een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen zoals neutropenie en diarree na toediening van

irinotecan, als gevolg van SN-38-accumulatie. Volgens gegevens van verschillende meta-analyses is het risico hoger voor patiënten die irinotecan-doses >180 mg/m² krijgen (zie rubriek 4.4).

Om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, kan UGT1A1-genotypering worden gebruikt. Homozygoot UGT1A1*28 komt voor met een frequentie van 8-20% in de Europese, Afrikaanse, Nabije Oosten en Latino bevolking. De *6-variant is vrijwel afwezig in deze populaties. In de Oost-Aziatische bevolking is de frequentie van *28/*28 ongeveer 1-4%, 3-8% voor *6/*28 en 2-6% voor *6/*6. In de Centraal- en Zuid-Aziatische bevolking is de frequentie van *28/*28 ongeveer 17%, 4% voor *6/*28 en 0,2% voor *6/*6.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

Onderzoek naar de toxiciteit van irinotecan na eenmalige en herhaalde toediening werd uitgevoerd bij muizen, ratten en honden. De belangrijkste toxische effecten werden waargenomen in de hematopoëtische en lymfatische systemen. Bij honden werd late diarree gemeld geassocieerd 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 in doses lager dan de therapeutische dosis bij de mens. Bij ratten vertoonden pups die werden geboren van behandelde dieren met externe afwijkingen een verminderde vruchtbaarheid. Dit werd niet gezien bij morfologisch normale pups. Bij zwangere ratten was er een afname van het placenta-gewicht en bij de nakomelingen een afname van de levensvatbaarheid van de foetus en toename van gedragsafwijkingen

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol E420
Melkzuur
Natriumhydroxide (tot pH 3,5)
Zoutzuur (tot pH 3,5 indien nodig)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen die vermeld zijn in rubriek 6.6 (zie ook rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon vóór openen:
3 jaar.

Na openen:
De inhoud van de injectieflacon dient onmiddellijk na openen te worden gebruikt.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de vriezer bewaren.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine glazen injectieflacons (type I) met bromobutylrubber stop en metalen kapje (aluminium) met polypropyleen schijf. De injectieflacon is verpakt met of zonder een beschermende plastic omverpakking.

Verpakkingsgrootten:
1 x 2 ml injectieflacon
1 x 5 ml injectieflacon
5 x 5 ml injectieflacon
1 x 15 ml injectieflacon
1 x 25 ml injectieflacon

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verwerking

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

Instructies bij verwerking

Irinotecan Eugia concentraat voor oplossing voor infusie is bestemd voor intraveneuze infusie, uitsluitend na verdunning in de aanbevolen verdunningsvloeistoffen, te weten 0,9% natriumchloride oplossing of 5% glucoseoplossing voor infusie. De gewenste hoeveelheid Irinotecan Eugia concentraat voor oplossing dient aseptisch in een gekalibreerde injectiespuit te worden opgezogen en geïnjecteerd in een 250 ml infuuszak of -fles. Vervolgens dient de infuusvloeistof goed te worden gemengd door handmatig schudden.

Indien er een neerslag mocht ontstaan in de flacons of na verdunning, dan dient het product te worden vernietigd volgens de geldende procedures voor cytotoxische stoffen.

Bescherming bij bereiding van Irinotecan Eugia oplossing voor infusie

1. Een aseptische ruimte dient te worden gebruikt en beschermende handschoenen en een beschermende schort dienen te worden gedragen. Als er geen aseptische ruimte beschikbaar is, dienen eveneens een mondkapje en een beschermingsbril te worden gedragen.
2. Geopende containers, zoals injectieflacons en infusieflessen en gebruikte canules, naalden, katheters, tubes en resten cytostatica dienen te worden beschouwd als gevaarlijk afval en dienen daarom te worden afgevoerd volgens de geldende regels voor GEVAARLIJK AFVAL.
3. De volgende instructies dienen te worden gevolgd bij knoeien:
 - a. Draag beschermende kleding
 - b. Gebroken glas dient te worden verzameld en in de container voor GEVAARLIJK AFVAL te worden gedeponereerd
 - c. Besmette oppervlakken dienen te worden gespoeld met heel veel koud water.
 - d. De gespoelde oppervlakken dienen daarna grondig te worden gereinigd en de materialen die voor de reiniging zijn gebruikt, dienen als GEVAARLIJK AFVAL te worden afgevoerd.
4. In het geval dat Irinotecan Eugia in contact is gekomen met de huid, dient de huid te worden gespoeld met veel stromend water en daarna gewassen met zeep en water. In geval van contact met slijmvliezen, dient het oppervlak grondig te worden gespoeld met water. Neem contact op met uw arts bij enig ongemak.
5. Indien Irinotecan Eugia in contact komt met de ogen, spoel ze dan uit met heel veel water. Neem direct contact op met een oogarts.

Vernietiging

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

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

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

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

2 ml injectieflacon: BE316994
5 ml injectieflacon: BE317003
15 ml injectieflacon: BE384657
25 ml injectieflacon: BE333121

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/05/2008
- B. Datum van laatste verlenging: onbepikt geldig.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST / DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

11/2022 – 02/2023