

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irinotecan Viatris 40 mg/2 ml concentraat voor oplossing voor infusie
Irinotecan Viatris 100 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie
Irinotecan Viatris 300 mg/15 ml concentraat voor oplossing voor infusie
Irinotecan Viatris 500 mg/25 ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 40 mg irinotecanhydrochloride trihydraat, equivalent aan 34,66 mg irinotecan.

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 100 mg irinotecanhydrochloride trihydraat, equivalent aan 86,65 mg irinotecan.

Elke injectieflacon van 15 ml bevat 300 mg irinotecanhydrochloride trihydraat, equivalent aan 259,95 mg irinotecan.

Elke injectieflacon van 25 ml bevat 500 mg irinotecanhydrochloride trihydraat, equivalent aan 433,25 mg irinotecan.

Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 20 mg irinotecanhydrochloride trihydraat, equivalent aan 17,33 mg irinotecan.

Hulpstof met bekend effect: sorbitol (E420) (45 mg/ml).

Elke ml concentraat in de flacon bevat 0,072 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere oplossing.

De pH van het concentraat voor oplossing voor infusie ligt tussen 3,0 en 4,0 en de osmolariteit ligt tussen 265 en 320 mosmol/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

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

- in combinatie met 5-fluorouracil en folinezuur bij patiënten die nog geen chemotherapie hebben gekregen voor een gevorderde ziekte,
- in monotherapie bij patiënten die niet hebben gereageerd op een beproefd behandelingsschema op basis van 5-fluorouracil.

Irinotecan Viatris in combinatie met cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker die de receptor voor epidermale groeifactor (EGFR) tot expressie brengt (KRAS wild type), die nog geen behandeling voor gemetastaseerde ziekte hebben gekregen of na mislukken van een cytotoxische therapie die irinotecan bevatte (zie rubriek 5.1).

Irinotecan Viatris in combinatie met 5-fluorouracil, folinezuur en bevacizumab is geïndiceerd als eerstelijns therapie bij patiënten met een gemetastaseerd carcinoom van het colon of het rectum.

Irinotecan Viatris in combinatie met capecitabine met of zonder bevacizumab is geïndiceerd als eerstelijns therapie bij patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Alleen voor volwassenen. Irinotecan Viatris oplossing voor infusie moet geïnfuseerd worden in een perifere of centrale ader.

Dosering:

Als monotherapie (voor eerder behandelde patiënten):

De aanbevolen dosering van Irinotecan Viatris is 350 mg/m² om de drie weken toegediend als intraveneuze infusie over een periode van 30 tot 90 minuten (zie rubriek 6.6 en rubriek 4.4).

Als combinatietherapie (voor eerder onbehandelde patiënten):

De veiligheid en werkzaamheid van Irinotecan Viatris in combinatie met 5-fluorouracil (5FU) en folinezuur (FA) werden geëvalueerd voor het volgende schema (zie rubriek 5.1):

- Irinotecan Viatris plus 5FU/FA in een schema voor toediening om de 2 weken
De aanbevolen dosis van Irinotecan Viatris is 180 mg/m² als een intraveneuze infusie om de 2 weken toegediend over een periode van 30 tot 90 minuten, gevolgd door infusie met folinezuur en 5-fluorouracil.

Voor de dosering en wijze van toediening van gelijktijdig toegediend cetuximab verwijzen we naar de productinformatie voor dit geneesmiddel.

Gewoonlijk wordt dezelfde dosis irinotecan gebruikt als toegediend in de laatste cycli van het voorafgaande behandelingsschema met irinotecan. Irinotecan mag niet vroeger dan 1 uur na het einde van de cetuximabinfusie worden toegediend.

Voor de dosering en wijze van toediening van bevacizumab, verwijzen we naar de samenvatting van de productkenmerken van bevacizumab.

Voor de dosering en de wijze van toediening van de combinatie met capecitabine, zie rubriek 5.1 en de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine.

Doseringsaanpassingen

Irinotecan Viatris moet toegediend worden na voldoende herstel van alle bijwerkingen tot graad 0 of 1 van de NCI-CTC gradatie (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) en als de diarree als gevolg van de behandeling volkomen is verdwenen.

In het begin van een daaropvolgende infusie, moet de dosering van Irinotecan Viatris en zo nodig 5FU verlaagd worden volgens de ergste graad van bijwerkingen waargenomen bij de voorafgaande infusie. De behandeling moet 1 tot 2 weken worden uitgesteld om herstel mogelijk te maken van bijwerkingen als gevolg van de behandeling.

Bij de volgende bijwerkingen moet de dosering 15 tot 20 % verlaagd worden voor Irinotecan Viatris en/of zo nodig 5FU:

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

De aanbevelingen voor dosisaanpassingen van cetuximab toegediend in combinatie met irinotecan moeten gehaald worden uit de productinformatie voor dit geneesmiddel.

In combinatie met capecitabine bij patiënten van 65 jaar of ouder wordt een verlaging van de startdosering van capecitabine tot 800 mg/m² 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.

Behandelingsduur

De behandeling met Irinotecan Viatris moet voortgezet worden tot er een objectieve progressie waargenomen wordt van de aandoening of een onaanvaardbare toxiciteit.

Speciale populaties

Leverstoornissen: Bij monotherapie: De bloedbilirubineconcentratie (tot 3 keer de bovengrens van het normale bereik (ULN)) bij patiënten met prestatiestatus ≤ 2 , moet de startdosering van Irinotecan Viatris bepalen. Bij patiënten met hyperbilirubinemie en protrombintijd langer dan 50%, wordt irinotecan minder snel geklaard (zie rubriek 5.2) en daarom is er een hoger risico op hematotoxiciteit. Een wekelijkse controle van volledige bloedtellingen is dus noodzakelijk bij deze patiëntenpopulatie.

- Bij patiënten met bilirubinewaarden tot 1,5 keer de bovengrens van het normale bereik (ULN) is de aanbevolen dosering van Irinotecan Viatris 350 mg/m²,
- Bij patiënten met bilirubinewaarden van 1,5 tot 3 keer de ULN is de aanbevolen dosering van Irinotecan Viatris 200 mg/m²,
- Patiënten met bilirubinewaarden hoger dan 3 maal de ULN mogen niet behandeld worden met Irinotecan Viatris (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4).

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met leverinsufficiëntie behandeld met Irinotecan Viatris in combinatie.

Nierstoornissen: Irinotecan Viatris is niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, omdat er geen onderzoek werd uitgevoerd bij deze populatie. (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Oudere patiënten: Er werd geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij bejaarden. De dosis moet echter voorzichtig gekozen worden bij deze populatie omdat de biologische functies bij hen vaker verzwakt zijn. Deze populatie vereist meer intens toezicht (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Irinotecan Viatris 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

- Chronische inflammatoire darmaandoening en/of darmobstructie (zie rubriek 4.4).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6 en rubriek 4.4).
- Bilirubine > 3 maal de bovengrens van het normale bereik (zie rubriek 4.4).
- Ernstig beenmergfalen.
- WHO prestatiestatus > 2 .
- Gelijktijdig gebruik van St.-Janskruid (zie rubriek 4.5).
- Levende, verzwakte vaccins (zie rubriek 4.5).

Voor aanvullende contra-indicaties van cetuximab of bevacizumab of capecitabine wordt verwezen naar de productinformatie voor deze geneesmiddelen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Irinotecan Viatris moet beperkt blijven tot eenheden gespecialiseerd in de toediening van cytotoxische chemotherapie en de toediening mag alleen gebeuren onder toezicht van een arts gekwalificeerd in het gebruik van antikankerchemotherapie.

Gezien de aard en incidentie van bijwerkingen, mag Irinotecan Viatris alleen voorgeschreven worden in de volgende gevallen na afweging van de verwachte baten tegen de mogelijke therapeutische risico's:

- Bij patiënten met een risicofactor, vooral met een WHO-prestatiestatus = 2.
- In de paar zeldzame gevallen waar het onwaarschijnlijk geacht wordt dat patiënten de aanbevelingen voor de beheersing van bijwerkingen respecteren (noodzaak van onmiddellijke en langdurige behandeling tegen diarree gecombineerd met hoge vochtinname in het begin van laat optredende diarree). Strikt toezicht in het ziekenhuis is aanbevolen voor zulke patiënten.

Wanneer Irinotecan Viatris wordt gebruikt als monotherapie wordt het gewoonlijk voorgeschreven in een doseringsschema met toediening om de 3 weken. Het wekelijkse doseringsschema (zie rubriek 5) kan overwogen worden bij patiënten die nauwlettender toezicht nodig hebben of die meer risico lopen op ernstige neutropenie.

Laat optredende diarree

Patiënten moeten gewezen worden op het risico van laat optredende diarree die meer dan 24 uur na de toediening van Irinotecan Viatris optreedt en op om het even welk ogenblik vóór de volgende cyclus. Bij monotherapie was de mediane tijd tot het begin van de eerste vloeibare stoelgang vijf dagen na de infusie van Irinotecan Viatris. De patiënten moeten hun arts onmiddellijk op de hoogte brengen van het optreden en beginnen met de geschikte therapie.

Patiënten met een hoger risico op diarree zijn degenen die eerder abdominale/bekkenradiotherapie hebben gehad, of met begin van hyperleukocytose, of met prestatiestatus ≥ 2 en vrouwen. Als ze geen gepaste behandeling krijgen, kan de diarree levensbedreigend zijn, vooral als de patiënt tegelijk ook neutropenie heeft.

Zo gauw de eerste vloeibare stoelgang optreedt, moet de patiënt beginnen met grote volumes te drinken van elektrolythoudende dranken en een geschikte antidiarreetherapie moet onmiddellijk worden ingezet. Deze antidiarreetherapie moet voorgeschreven worden door het departement waar Irinotecan Viatris werd toegediend. Na het ontslag uit het ziekenhuis moeten de patiënten de voorgeschreven geneesmiddelen krijgen, zodat ze de diarree kunnen behandelen zo gauw deze optreedt. Bovendien moeten ze hun arts of het departement waar Irinotecan Viatris wordt toegediend, informeren wanneer/als diarree optreedt.

De huidig aanbevolen behandeling tegen diarree omvat hoge doses loperamide (4 mg voor de eerste inname en dan 2 mg om de 2 uur). Deze therapie moet 12 uur na de laatste vloeibare stoelgang worden voortgezet en mag niet gewijzigd worden. In geen enkel geval mag loperamide langer dan 48 opeenvolgende uren worden toegediend bij deze doses, vanwege het risico van paralytische ileus, en ook niet korter dan 12 uur.

Naast de behandeling tegen diarree moet er profylaxe met een breedspectrumantibioticum gegeven worden, als de diarree gepaard gaat met ernstige neutropenie (neutrofielen < 500 cellen/mm³).

Naast de antibioticumbehandeling is in de volgende gevallen ziekenhuisopname aanbevolen voor de aanpak van de diarree:

- Diarree geassocieerd met koorts,
- Ernstige diarree (die intraveneuze hydratatie vereist),

- Diarree die langer dan 48 uur aanhoudt na de opstart van hoog gedoseerde loperamidetherapie.

Loperamide mag niet profylactisch worden toegediend, zelfs niet bij patiënten die laat optredende diarree hebben gehad in eerdere cycli.

Bij patiënten die ernstige diarree hebben gehad, is een dosisverlaging aanbevolen voor daaropvolgende cycli (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.

Wekelijkse controle door volledige bloedcellentellingen is aanbevolen tijdens de behandeling met Irinotecan Viatris. De patiënten moeten gewezen worden op het risico van neutropenie en de betekenis van koorts. Febriele neutropenie (temperatuur > 38°C en neutrofielentelling ≤ 1.000 cellen/mm³) moet dringend behandeld worden in het ziekenhuis met intraveneus toegediende breed spectrumantibiotica.

Bij patiënten die ernstige hematologische voorvallen hebben meegemaakt, is een dosisverlaging aanbevolen voor de daaropvolgende toedieningen (zie rubriek 4.2).

Er is een hoger risico van infecties en hematologische toxiciteit bij patiënten met ernstige diarree. Bij patiënten met ernstige diarree moeten volledige bloedcellentellingen worden uitgevoerd.

Leverstoornissen

Leverfunctietests moeten uitgevoerd worden in het begin en vóór elke cyclus.

De bloedcellen moeten wekelijks geteld worden bij patiënten met bilirubinewaarden tussen 1,5 en 3 maal de ULN, vanwege de tragere klaring van irinotecan (zie rubriek 5.2), waardoor het risico van hematotoxiciteit bij deze populatie toeneemt. Voor patiënten met een bilirubinewaarde > 3 maal ULN (zie rubriek 4.3).

Misselijkheid en braken

Een profylactische behandeling met anti-emetica is aanbevolen vóór elke behandeling met Irinotecan Viatris. Misselijkheid en braken werden vaak gemeld. Patiënten die braken en laat optredende diarree hebben moeten zo snel mogelijk in het ziekenhuis opgenomen worden voor behandeling.

Acuut cholinerg syndroom

Als acuut cholinerg syndroom optreedt (gedefinieerd als vroeg beginnende diarree en uiteenlopende andere tekens en symptomen zoals transpireren, buikkrampen, myose en speekselvloed), moet atropinesulfaat (0,25 mg subcutaan) toegediend worden, tenzij klinisch gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.8).

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met astma. Bij patiënten die een acuut en ernstig cholinerg syndroom hebben meegemaakt, is het profylactische gebruik van atropinesulfaat aanbevolen met de volgende toedieningen van Irinotecan Viatris.

Ademhalingsstelselaandoeningen

Interstitiële longaandoeningen zoals longinfiltraties komen soms voor tijdens irinotecantherapie. Interstitiële longaandoeningen kunnen dodelijk zijn. Risicofactoren die mogelijk geassocieerd zijn met de ontwikkeling van interstitiële longaandoeningen omvatten het gebruik van pneumotoxische geneesmiddelen, stralingstherapie en koloniestimulerende factoren. Patiënten met risicofactoren moeten nauwlettend gevolgd worden op ademhalings symptomen vóór en tijdens de irinotecantherapie.

Extravasatie

Hoewel irinotecan geen bekende blaarvormende stof is, moet er toch zorg voor worden gedragen om extravasatie te vermijden en moet de plaats van het infuus worden gecontroleerd op tekenen van ontsteking. Als er extravasatie optreedt, wordt spoeling van de plaats en aanbrengen van ijs aanbevolen.

Bejaarden

Omdat hun biologische functies vaker verzwakt zijn, vooral de leverfunctie, moet bij bejaarde patiënten de Irinotecan Viatrix -dosis zorgvuldig worden bepaald bij deze populatie (zie rubriek 4.2).

Chronische inflammatoire darmaandoening en/of darmobstructie

De patiënten mogen niet worden behandeld met Irinotecan Viatrix tot de darmobstructie verdwenen is (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornissen

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

Er werden complicaties van myocardischemie waargenomen na behandeling met irinotecan, overwegend bij patiënten met een onderliggende hartaandoening, andere bekende risicofactoren voor hartziekte of een vroegere cytotoxische chemotherapie (zie rubriek 4.8).

Patiënten met bekende risicofactoren moeten dan ook van dichtbij worden gevolgd en er moeten maatregelen worden genomen om te proberen alle modificeerbare risicofactoren te verlagen (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie).

Bloedvataandoeningen

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

Overige

Gelijktijdige toediening van irinotecan met een krachtige inhibitor (bijv. ketoconazol) of inductor (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, apalutamide) van CYP3A4 kan de metabolisatie van irinotecan wijzigen en moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

Sommige gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie of circulatoire collaps werden waargenomen bij patiënten die episodes van dehydratie doormaakten geassocieerd 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 CAMPTO duurt (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Irinotecan Viatris bevat sorbitol (E420) en natrium

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

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

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

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

Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit:

Patiënten die een langzaam UGT1A1-metabolisme hebben, 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 nauwkeurige dosisverlaging van de startdosis is vastgesteld, moet een verlaagde startdosis van irinotecan worden overwogen voor patiënten die een langzaam UGT1A1-metabolisme hebben, met name patiënten aan wie doses > 180 mg/m² worden toegediend of bij kwetsbare patiënten. Bij deze patiëntenpopulatie moet rekening worden gehouden met toepasselijke klinische richtlijnen voor dosisaanbevelingen. Vervolg doses kunnen worden verhoogd op basis van de individuele tolerantie aan de behandeling van de patiënt.

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).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik gecontra - indiceerd (zie rubriek 4.3)

Sint-janskruid: Verlaging van de plasmaspiegels van de actieve metaboliet van irinotecan, SN-38. In een kleinschalig farmacokinetisch onderzoek (n=5), waarin irinotecan 350 mg/m² samen werd toegediend met St.-Janskruid (*Hypericum perforatum*) 900 mg, werd een daling met 42% waargenomen in de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van irinotecan, SN-38. Daarom mag Sint-Janskruid niet samen toegediend worden met irinotecan (zie rubriek 4.3).

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 epileptische aanvallen als gevolg van de geringere absorptie van fenytoïne in het spijsverteringsstelsel door het gebruik van cytotoxische geneesmiddelen.

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 waar rekening mee moet worden gehouden

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

Neuromusculair werkende spierrelaxantia:

Interactie tussen irinotecan en neuromusculair werkende spierrelaxantia kan niet worden uitgesloten. Aangezien Irinotecan Viatris 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 : De resultaten van een studie naar medicamenteuze interacties toonden geen significant effect aan van bevacizumab op de farmacokinetiek van irinotecan en diens actieve metaboliet SN-38. Dit sluit echter niet uit dat toxiciteiten zouden kunnen toenemen ten gevolge van hun farmacologische eigenschappen.

Cetuximab: Er zijn geen aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel van irinotecan beïnvloed wordt door cetuximab of omgekeerd.

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

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen/Contraceptie bij mannen en vrouwen

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 is geen informatie over het gebruik van Irinotecan Viatris bij zwangere vrouwen.

Irinotecan Viatris is embryotoxisch en teratogeen gebleken bij dieren. Op grond van resultaten van dierstudies en gezien het werkingsmechanisme van irinotecan mag Irinotecan Viatris niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij het duidelijk noodzakelijk is.

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

Borstvoeding

Bij zogende ratten werd 14C-irinotecan in de melk aangetroffen. Het is niet bekend of irinotecan wordt uitgescheiden in moedermelk bij de mens. Gezien de kans op bijwerkingen bij zogende zuigelingen moet de borstvoeding worden stopgezet tijdens de behandeling met Irinotecan Viatrix (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van irinotecan op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij dieren werden bijwerkingen van irinotecan op de vruchtbaarheid van de nakomelingen gedocumenteerd (zie rubriek 5.3). Voordat er met Irinotecan Viatrix 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 Viatrix heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten gewaarschuwd worden over de kans op duizeligheid of visusstoornissen die binnen 24 uur na de toediening van Irinotecan Viatrix kunnen optreden, en advies krijgen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen als deze symptomen optreden.

4.8. Bijwerkingen

KLINISCHE STUDIES

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

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

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

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

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

MONOTHERAPIE

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

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

	Vaak Vaak	Trombocytopenie Febriële neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verlies van eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinergisch syndroom
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Zeer vaak	Braken
	Zeer vaak	Nausea
	Zeer vaak	Buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Constipatie
	Zeer vaak	Alopecie (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Ontsteking van slijmvliezen
	Zeer vaak	Pyrexie
	Zeer vaak	Asthenie
Onderzoeken	Vaak	Stijging van het creatinine in het bloed
	Vaak	Stijging van transaminasen (SGPT en SGOT)
	Vaak	Stijging van bilirubine
	Vaak	Stijging van alkalische fosfatase in het bloed

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (monotherapie)

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

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

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

Neutropenie werd waargenomen bij 78,7% van de patiënten en was ernstig (aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³) bij 22,6% van de patiënten. Van de evalueerbare cycli had 18% een aantal neutrofielen lager dan 1.000 cellen/mm³, waarvan 7,6% met een aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³. Volledig herstel werd gewoonlijk bereikt op dag 22.

Koorts met ernstige neutropenie werd gemeld bij 6,2% van de patiënten en in 1,7% van de cycli.

Infectieuze episoden traden op bij ongeveer 10,3% van de patiënten (2,5% van de cycli) en bij ongeveer 5,3% van de patiënten (1,1% van de cycli) gingen ze gepaard met ernstige neutropenie en in 2 gevallen was overlijden het gevolg.

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

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

Acuut cholinergisch syndroom

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

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

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

Laboratoriumonderzoeken

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

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

COMBINATIETHERAPIE

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

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

De bijwerkingen die werden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met capecitabine in combinatie met irinotecan, naast de bijwerkingen die worden gezien met capecitabine in monotherapie of die worden gezien met een hogere frequentie dan met capecitabine in monotherapie, omvatten: *zeer vaak, medicamenteuze bijwerkingen ongeacht de graad*: trombose/embolie, *vaak, medicamenteuze bijwerkingen ongeacht de graad*: overgevoeligheidsreactie, hartischemie/-infarct; *vaak, graad 3 en graad 4 medicamenteuze bijwerkingen*: febriele neutropenie. Voor volledige informatie over de bijwerkingen van capecitabine, zie de samenvatting van de productkenmerken van capecitabine.

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

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

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

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

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

Bijwerkingen gemeld met Irinotecan Viatris in combinatietherapie (180 mg/m² met een schema van elke 2 weken)		
MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak	Trombocytopenie Neutropenie Anemie
	Vaak	Febriele neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verlies van eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinergisch syndroom
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak	Diarree Braken Nausea
	Vaak Vaak	Buikpijn Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecie (reversibel)
Algemene aandoeningen en	Zeer vaak Zeer vaak	Ontsteking van de slijmvliezen Asthenie
	Vaak	Pyrexie
Onderzoeken	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak	Stijging van transaminasen (SGPT en SGOT) Stijging van bilirubine Stijging van alkalisch fosfatase

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (combinatietherapie)

Ernstige diarree is waargenomen bij 13,1% van de patiënten die de aanbevelingen voor de behandeling van diarree volgden. Bij 3,9% van de evalueerbare cycli is ernstige diarree opgetreden. Er is een lagere incidentie van ernstige **nausea en braken** waargenomen (respectievelijk 2,1% en 2,8% van de patiënten).

Constipatie als gevolg van Irinotecan Viatrix en/of loperamide werd waargenomen bij 3,4% van de patiënten.

Neutropenie werd waargenomen bij 82,5% van de patiënten en was ernstig (aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³) bij 9,8% van de patiënten. Van de evalueerbare cycli had 67,3% een aantal neutrofielen lager dan 1.000 cellen/mm³, waarvan 2,7% met een aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³. Een volledig herstel werd gewoonlijk bereikt binnen 7-8 dagen.

Koorts met ernstige neutropenie werd gemeld bij 3,4% van de patiënten en in 0,9% van de cycli.

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

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

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

Acuut cholinergisch syndroom

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

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

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

Laboratoriumonderzoeken

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

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

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

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

De volgende medicamenteuze bijwerkingen werden ook gemeld in klinische studies met irinotecan: pijn, sepsis, rectale stoornis, GI Monilia, hypomagnesiëmie, rash, cutane tekenen, abnormale gang, verwardheid, hoofdpijn, syncope, blozen, bradycardie, urineweginfectie, borstpijn, verhoogd GGTP, extravasatie en tumorlysisyndroom, cardiovasculaire stoornis (angina pectoris, hartstilstand, myocardinfarct, myocardiële ischemie, perifere vasculaire stoornis, vasculaire stoornis) en trombo-embolische voorvallen (arteriële trombose, cerebraal infarct, cerebrovasculair accident, diepe tromboflebitis, embolus in een been, embolus in de long, tromboflebitis, trombose en plotselinge dood). (Zie rubriek 4.4.)

POSTMARKETINGBEWAKING

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

MedDRA systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	<input type="checkbox"/> Pseudomembraneuze colitis waarvan er één bacteriologisch gedocumenteerd is (<i>Clostridium difficile</i>) <input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Schimmelinfecties ^a <input type="checkbox"/> Virale infecties ^b
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<input type="checkbox"/> Perifere trombocytopenie met trombocytenuitklatingen
Immuunsysteemaandoeningen	<input type="checkbox"/> Overgevoeligheidsreactie <input type="checkbox"/> Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<input type="checkbox"/> Dehydratatie (door diarree en braken) <input type="checkbox"/> Hypovolemie
Zenuwstelselaandoeningen	<input type="checkbox"/> Spraakstoornissen van doorgaans voorbijgaande aard, in sommige gevallen werd het voorval toegeschreven aan het cholinergische syndroom dat werd waargenomen tijdens of vlak na de infusie van irinotecan <input type="checkbox"/> Paresthesie <input type="checkbox"/> Onwillekeurige spiercontracties
Hartaandoeningen	<input type="checkbox"/> Hypertensie (tijdens of na de infusie) <input type="checkbox"/> Cardiaal en circulatoir falen*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<input type="checkbox"/> Interstitiële longziekte in de vorm van longinfiltraten komt soms voor tijdens behandeling met irinotecan; er werden vroege effecten zoals dyspneu gemeld (zie rubriek 4.4).
	<input type="checkbox"/> Dyspneu (zie rubriek 4.4) <input type="checkbox"/> Hik

Maag-darmstelselaandoeningen	<input type="checkbox"/> Intestinale obstructie <input type="checkbox"/> Ileus: er werden eveneens gevallen van ileus zonder voorafgaande colitis gemeld <input type="checkbox"/> Megacolon <input type="checkbox"/> Gastro-intestinale bloeding <input type="checkbox"/> Colitis; in sommige gevallen gecompliceerde complicated by colitis met ulceratie, bloeding, ileus of infectie. <input type="checkbox"/> Tyflitis <input type="checkbox"/> Ischemische colitis <input type="checkbox"/> Ulceratieve colitis <input type="checkbox"/> Gastro-intestinale bloeding <input type="checkbox"/> Symptomatische of asymptomatische stijging van pancreasenzymen <input type="checkbox"/> Intestinale perforatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	<input type="checkbox"/> Huidreacties
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<input type="checkbox"/> Reacties op de plaats van infusie
Onderzoeken	<input type="checkbox"/> Stijging van amylase in het bloed <input type="checkbox"/> Stijging van lipase <input type="checkbox"/> Hypokaliëmie <input type="checkbox"/> Hyponatriëmie meestal als gevolg van diarree en braken <input type="checkbox"/> Stijging van de serumspiegels van transaminasen (d.w.z. ASAT en ALAT) in afwezigheid van progressieve levermetastasen werd zeer zelden gemeld.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<input type="checkbox"/> Spiercontracties of -krampen
Nier- en urinewegaandoeningen	<input type="checkbox"/> Nierinsufficiëntie en acuut nierfalen doorgaans bij patiënten die infecties en/of volumedepletie hebben door ernstige gastro-intestinale toxiciteiten.* <input type="checkbox"/> Nierinsufficiëntie*
Bloedvataandoeningen	<input type="checkbox"/> Hypotensie*
Lever- en galaandoeningen	<input type="checkbox"/> Hepatische steatose <input type="checkbox"/> Steatohepatitis

* Er zijn infrequente gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie of cardiaal en circulatoir falen waargenomen bij patiënten die episoden van dehydratie vertoonden ten gevolge van diarree en/of braken, of sepsis.

^a vb. pneumonie door *Pneumocystis jirovecii*, bronchopulmonale aspergillose, systemische candida

^b vb. Herpes zoster, influenza, reactivering van hepatitis B, colitis door cytomegalovirus

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

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9. Overdosering

Er zijn meldingen van overdosering bij doses tot ongeveer tweemaal de aanbevolen therapeutische dosis, die dodelijk kunnen zijn. De meest significante bijwerkingen die werden gemeld waren ernstige neutropenie en ernstige diarree. Er is geen antidotum bekend voor overdosering met Irinotecan Viatrix. Maximale ondersteunende verzorging moet ingesteld worden om dehydratie door diarree te voorkomen en om complicaties van infecties 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 semi-synthetisch derivaat van camptothecine. Het is een antineoplastisch geneesmiddel, dat werkt als een specifieke inhibitor van DNA-topo-isomerase I. Het wordt in de meeste weefsels gemetaboliseerd door carboxylesterase tot SN-38, dat actiever is gebleken dan irinotecan tegen gepurificeerde topo-isomerase I en cytotoxischer dan irinotecan tegen verschillende muriene en humane tumorcellijnen. De inhibitie van DNA-topo-isomerase I door irinotecan of SN-38 induceert breuken in enkelstrengig DNA waardoor de DNA-replicatievork geblokkeerd wordt en dit is de oorzaak van de cytotoxiciteit. Deze cytotoxische activiteit is tijd-afhankelijk gebleken en specifiek voor de S-fase.

In vitro werden irinotecan en SN-38 niet significant herkend door het multidrug resistance (MDR) P-glycoproteïne, en vertoonden de cytotoxische activiteit tegen doxorubicine- en vinblastineresistente cellijnen.

Verder heeft irinotecan een brede antitumoractiviteit *in vivo* tegen muriene tumormodellen (P03 ductaal pancreasadenocarcinoom, MA16/C mammair adenocarcinoom, C38 en C51 colonadenocarcinomen) en tegen humane xenograften (Co-4 colonadenocarcinoom, Mx-1 mammair adenocarcinoom, ST-15 en SC-16 maagadenocarcinomen). Irinotecan is ook actief tegen tumoren die het P-glycoproteïne MDR uitdrukken (vincristine- en doxorubicineresistente P388 leukemie). Naast de antitumoractiviteit van irinotecan is het meest relevante farmacologische effect van irinotecan de inhibitie van acetylcholinesterase.

Klinische gegevens

In combinatietherapie voor de eerstelijns therapie van gemetastaseerd colorectaal carcinoom:

In combinatietherapie met folinezuur en 5-fluorouracil

Een onderzoek in fase III werd uitgevoerd bij 385 eerder onbehandelde gemetastaseerde colorectale kankerpatiënten behandeld met ofwel het tweewekelijkse schema (zie rubriek 4.2) ofwel het wekelijkse schema. In elk tweewekelijkse schema wordt op dag 1 de toediening van irinotecan bij 180 mg/m² om de 2 weken gevolgd door intraveneuze infusie met folinezuur (200 mg/m² over een periode van 2 uur) en 5-fluorouracil (400 mg/m² als intraveneuze bolus, gevolgd door intraveneuze infusie van 600 mg/m² over 22 uur). Op dag 2 worden folinezuur en 5-fluorouracil toegediend bij dezelfde doses en schema's. In het wekelijkse schema wordt de toediening van irinotecan bij 80 mg/m²

gevolgd door intraveneuze infusie met folinezuur (500 mg/m² over een periode van 2 uur) en dan door intraveneuze infusie met 5-fluorouracil (2300 mg/m² over een periode van 24 uur) gedurende 6 weken. In de studie met de combinatietherapie van de 2 hierboven beschreven schema's, werd de werkzaamheid van Irinotecan Viatris geëvalueerd bij 198 behandelde patiënten:

	Gecombineerde schema's (n=198)		Wekelijks schema (n=50)		Tweewekelijks schema (n=148)	
	Irinotecan Viatris +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan Viatris +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan Viatris +5FU/FA	5FU/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 responstijd (maanden)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-waarde	NS		p=0,043		NS	
Mediane responstijd 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 falen van de behandeling (maanden)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-waarde	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediane overleving (maanden)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-waarde	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinezuur

NS: Niet significant

*: Volgens analyse van de protocol-populatie

In het wekelijkse schema was de incidentie van ernstige diarree 44,4% bij patiënten op Irinotecan Viatris in combinatie met 5FU/FA en 25,6% bij patiënten op 5FU/FA alleen. De incidentie van ernstige neutropenie (neutrofielentelling < 500 cellen/mm³) was 5,8% bij patiënten op irinotecan in combinatie met 5FU/FA en 2,4% bij patiënten op 5FU/FA alleen.

Daarnaast was de mediane tijd tot de definitieve achteruitgang van de prestatiestatus significant langer in de groep op de combinatie met Irinotecan Viatris dan in de groep op 5FU/FA alleen (p=0,046).

De levenskwaliteit werd geëvalueerd in dit onderzoek in fase III aan de hand van een EORTC QLQ-C30 vragenlijst. De definitieve achteruitgang trad consistent later op in de groepen op Irinotecan Viatris. De evolutie van de algemene gezondheidsstatus/levenskwaliteit was lichtjes beter in de groep

op de combinatie van Irinotecan Viatris, hoewel niet significant, wat aantoont dat de werkzaamheid van Irinotecan Viatris in de combinatie bereikt kan worden zonder de levenskwaliteit te beïnvloeden.

In combinatietherapie met bevacizumab:

Een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek met actieve controle in fase III evalueerde bevacizumab in combinatie met Irinotecan Viatris /5FU/FA als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd carcinoom van het colon of rectum (onderzoek AVF2107g). Toevoeging van bevacizumab aan de combinatie van Irinotecan Viatris /5FU/FA resulteerde in een statistisch significante toename van de algemene overleving. Het klinische voordeel, gemeten aan de algemene overleving, werd waargenomen bij alle pre-gespecificeerde patiëntensubgroepen, inclusief die gedefinieerd per leeftijd, geslacht, prestatiestatus, plaats van primaire tumor, aantal getroffen organen, en duur van gemetastaseerde aandoening. Lees ook de samenvatting van de productkenmerken van bevacizumab. De werkzaamheidsresultaten van onderzoek AVF2107g worden samengevat in de tabel hieronder.

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotecan Viatris /5FU/FA + Placebo	Arm 2 Irinotecan Viatris /5FU/FA + bevacizumab ^a
Aantal patiënten	411	402
Algemene 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
Algemeen responspercentage		
Cijfer (%)	34,8	44,8
95% BI	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

^a5 mg/kg om de 2 weken.

^bTen opzichte van de controle-arm.

In combinatietherapie met cetuximab:

EMR 62 202-013: in deze gerandomiseerde studie bij patiënten met een gemetastaseerde colorectale kanker die voordien nog geen behandeling hadden gekregen voor gemetastaseerde ziekte, werd de combinatie van cetuximab en irinotecan plus een infuus van 5-fluorouracil /folinezuur (5FU/FA) (599 patiënten) vergeleken met diezelfde chemotherapie alleen (599 patiënten). Het percentage patiënten met een KRAS wild type tumor in de patiëntenpopulatie waarbij de KRAS-toestand kon worden geëvalueerd, bedroeg 64%.

De gegevens over de werkzaamheid in deze studie worden samengevat in de onderstaande tabel:

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

BI = betrouwbaarheidsinterval, FOLFIRI = irinotecan plus infuus van 5FU/FA, ORR = percentage objectieve respons (patiënten met een volledige of een partiële respons), PFS = progressievrije overlevingstijd

In combinatietherapie met capecitabine

Gegevens van een gerandomiseerde, gecontroleerde fase III-studie (CAIRO) ondersteunen het gebruik van capecitabine in een startdosering van 1.000 mg/m² gedurende 2 weken om de 3 weken in combinatie met irinotecan als eerstelijns therapie bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker. 820 patiënten werden gerandomiseerd naar een sequentiële behandeling (n = 410) of een combinatietherapie (n = 410). De sequentiële behandeling bestond in een eerstelijns therapie met capecitabine (1.250 mg/m² tweemaal per dag gedurende 14 dagen), een tweedelijns therapie met irinotecan (350 mg/m² op dag 1) en een derdelijns combinatie van capecitabine (1.000 mg/m² tweemaal per dag gedurende 14 dagen) met oxaliplatine (130 mg/m² op dag 1). De combinatietherapie bestond uit een eerstelijns therapie met capecitabine (1.000 mg/m² tweemaal per dag gedurende 14 dagen) plus irinotecan (250 mg/m² op dag 1) (XELIRI) en een tweedelijns therapie met capecitabine (1.000 mg/m² tweemaal per dag gedurende 14 dagen) plus oxaliplatine (130 mg/m² op dag 1). Alle behandelingscycli werden om de 3 weken toegediend. Bij een eerstelijns therapie was de mediane progressievrije overleving in de intent-to-treat populatie 5,8 maanden (95% BI 5,1 - 6,2 maanden) met capecitabine in monotherapie en 7,8 maanden (95% BI 7,0 - 8,3 maanden) met XELIRI (p=0,0002). Gegevens van een tussentijdse analyse van een multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde fase II-studie (AIO KRK 0604) ondersteunen het gebruik van capecitabine in een startdosering van 800 mg/m² gedurende 2 weken om de drie weken in combinatie met irinotecan en bevacizumab voor de eerstelijns behandeling bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker. 115 patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met capecitabine in combinatie met irinotecan (XELIRI) en bevacizumab: capecitabine (800 mg/m² tweemaal per dag gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 7 dagen), irinotecan (200 mg/m² als een infuus van 30 minuten op dag 1 om de 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een infuus van 30 tot 90 minuten op dag 1 om de 3 weken); in het totaal werden 118 patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met capecitabine in combinatie

met oxaliplatine plus bevacizumab: capecitabine (1.000 mg/m² tweemaal per dag gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 7 dagen), oxaliplatine (130 mg/m² als een infuus van 2 uur op dag 1 om de 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een infuus van 30 tot 90 minuten op dag 1 om de 3 weken). De progressievrije overleving na 6 maanden in de intent-to-treat populatie was 80% (XELIRI plus bevacizumab) versus 74% (XELOX plus bevacizumab). Het totale responspercentage (volledige plus partiële respons) was 45% (XELOX plus bevacizumab) versus 47% (XELIRI plus bevacizumab).

In monotherapie als tweedelijns therapie bij een gemetastaseerd colorectaal carcinoom:

Klinisch onderzoek in fase II/III werd uitgevoerd bij meer dan 980 patiënten in driewekelijkse doseringsschema's met gemetastaseerde colorectale kanker waarin een eerder behandelingsschema met 5FU gefaald had. De werkzaamheid van irinotecan werd geëvalueerd bij 765 patiënten met gedocumenteerde progressie op 5FU bij het begin van het onderzoek.

	Fasen III					
	Irinotecan t.o.v. ondersteunende verzorging			Irinotecan t.o.v. 5FU		
	Irinotecan n=183	Ondersteunen de verzorging n=90	p-waarden	Irinotecan n=127	5FU 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

NvT: Niet van toepassing

*: Statistisch significant verschil

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

Daarnaast werd niet-vergelijkend onderzoek in fase II uitgevoerd bij 304 patiënten behandeld met een wekelijks behandelingsschema, bij een dosis van 125 mg/m² toegediend als intraveneuze infusie over 90 minuten voor 4 opeenvolgende weken, gevolgd door 2 weken rust. In deze studies was de mediane tijd tot progressie 17 weken en de mediane overleving was 10 maanden. Een vergelijkbaar veiligheidsprofiel werd waargenomen in de wekelijkse doseringsschema's bij 193 patiënten bij een startdosering van 125 mg/m², vergeleken met het driewekelijkse doseringsschema. De mediane tijd tot het begin van de eerste vloeibare stoelgang was 11 dagen.

In combinatie met cetuximab na mislukken van een cytotoxische therapie met irinotecan:

De werkzaamheid van de combinatie van cetuximab met irinotecan werd onderzocht in twee klinische onderzoeken. De combinatietherapie werd toegediend aan 356 patiënten in totaal met gemetastaseerde colorectale kanker die EGFR uitdrukten en bij wie een cytotoxische irinotecanbevattende behandeling recent had gefaald en die een minimale Karnofsky prestatiestatus hadden van 60, maar van wie de meerderheid een Karnofsky prestatiestatus had van ≥ 80.

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

IMCL CP02-9923: Dit enkelarmige open onderzoek bestudeerde de combinatietherapie bij 138 patiënten.

De werkzaamheidsgegevens van deze studies zijn samengevat in de tabel hieronder:

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

BI= betrouwbaarheidsinterval, DCR= percentage controle over de aandoening (disease control rate) (patiënten met volledige respons, partiële respons, of stabiele aandoening gedurende ten minste 6 weken), ORR= objectief responspercentage (patiënten met volledig respons of partiële respons), OS= algemene overlevingstijd, PFS= progressievrije overleving.

De werkzaamheid van de combinatie van cetuximab met irinotecan was beter dan die van cetuximab als monotherapie, in termen van objectief responspercentage (ORR), percentage controle over de aandoening (DCR) en progressievrije overleving (PFS). In het gerandomiseerde onderzoek werden er geen effecten op de algemene overleving aangetoond (Hazard-ratio 0,91, p=0,48).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

In *vitro* is de plasma-eiwitbinding voor irinotecan en SN-38 respectievelijk ongeveer 65 % en 95 %.

Biotransformatie

Massabalans en metabolismestudies met ¹⁴C-gemerkt geneesmiddel hebben aangetoond dat meer dan 50% van een intraveneus toegediende dosis van irinotecan uitgescheiden wordt als onveranderd geneesmiddel, met 33% in de feces (voornamelijk via de gal) en 22% in de urine.

Twee metabolische afbraakwegen verwerken 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 uitscheiding via de gal en de nieren (minder dan 0,5% van de dosis irinotecan). De glucuroniet SN-38 wordt vervolgens waarschijnlijk gehydrolyseerd in de darm.
- Enzymafhankelijke oxidatie door cytochroom P450 3A leidt tot de opening van de buitenste piperidineringsring met vorming van APC (aminopentanoïnezuurderivaat) en NPC (primair aminoderivaat) (zie rubriek 4.5).

Onveranderd irinotecan is de voornaamste eenheid in het plasma, gevolgd door APC, SN-38 glucuronide en SN-38. Alleen SN-38 heeft een significante cytotoxische activiteit.

Eliminatie

In een fase-I-studie met 60 patiënten, met als doseringsschema een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten van 100 tot 750 mg/m² elke 3 weken, had irinotecan een bi- of trifasisch eliminatieprofiel. De gemiddelde plasmaklaring was 15 l/h/m². De gemiddelde plasmahalfwaardetijd in de eerste fase van het trifasische model was 12 minuten, in de tweede fase 2,5 uur, en de halfwaardetijd in de laatste fase was 14,2 uur. SN-38 had een bifasisch eliminatieprofiel met, in de laatste fase, een gemiddelde halfwaardetijd van 13,8 uur. De irinotecanklaring is ongeveer 40% lager bij patiënten met een bilirubinemie tussen 1,5 en 3 keer de bovenste grens van normaal. Bij deze patiënten leidt een irinotecandosis van 200 mg/m² tot plasmablootstelling aan geneesmiddel vergelijkbaar met die waargenomen bij 350 mg/m² in kankerpatiënten met normale leverparameters.

Lineariteit/non-lineariteit

Een farmacokinetische populatieanalyse van irinotecan is uitgevoerd bij 148 patiënten met metastatische colorectalkanker die met verschillende schema's en verschillende doses werden behandeld in fase-II studies. Farmacokinetische parameters, berekend met een drie-compartimentenmodel, kwamen overeen met de waarden zoals gevonden in fase-I studies. Alle studies hebben aangetoond dat de blootstelling aan irinotecan (CPT-11) en SN-38 proportioneel toeneemt met de toegediende CPT-11 dosis; hun farmacokinetiek is onafhankelijk van het aantal voorafgaande cycli en het toedieningsschema.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De intensiteit van de belangrijkste toxische effecten van Irinotecan Viatrix (bijv. neutropenie en diarree) houden verband met de blootstelling (AUC) aan het oorspronkelijke geneesmiddel en metaboliet SN-38. Significante correlaties werden waargenomen tussen hematologische toxiciteit (vermindering van witte bloedcellen en neutrofielen tot nadir) of hevigheid van diarree en de AUC-waarden van zowel irinotecan als de metaboliet SN-38 tijdens monotherapie.

Patiënten met een verminderde UGT1A1-activiteit

Uridinedifosfaatglucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) speelt een rol bij de metabole inactivering van SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan, tot het inactieve SN-38-glucuronide (SN-38G). Het UGT1A1-gen is zeer polymorf waardoor het metabole vermogen verschilt van individu tot individu. De best gekarakteriseerde genetische varianten van UGT1A1 zijn UGT1A1*28 en UGT1A1*6. Deze varianten en andere aangeboren deficiënties van de UGT1A1-expressie (zoals het syndroom van Gilbert en Crigler-Najjar) gaan gepaard met een verminderde activiteit van dat enzym.

Patiënten die een langzaam UGT1A1-metabolisme hebben (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 te identificeren met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree, kan UGT1A1-genotypering worden gebruikt. Homozygoot UGT1A1*28 komt voor met een frequentie van 8-20% in populatie van Europa, Afrika, Nabije Oosten en Latijns-Amerika. 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 zijn mutageen gebleken *in vitro* in de chromosomale afwijkingstest op CHO-cellen alsook in de *in vivo* micronucleustest in muizen.

In de Ames-test hebben ze echter geen enkel mutageen vermogen getoond.

In ratten die eenmaal per week behandeld werden tijdens 13 weken bij de maximale dosis van 150 mg/m² (lager dan de helft van de aanbevolen dosis voor mensen), werden er geen behandelingsgerelateerde tumoren gemeld 91 weken na het einde van de behandeling.

De toxiciteit van eenmalige en herhaaldelijke doses met Irinotecan Viatrix werd getest bij muizen, ratten en honden. De voornaamste toxische effecten werden waargenomen in de hematopoëtische en lymfatische systemen. Bij honden werd laat optredende diarree geassocieerd met atrofie en focale necrose van de darmmucosa gemeld. Alopecia werd ook waargenomen bij honden.

De ernst van deze effecten was dosisafhankelijk en omkeerbaar.

Voortplanting

Irinotecan was teratogeen bij ratten en konijnen in doseringen die lager waren dan de therapeutische dosering bij de mens. Bij ratten vertoonden de jongen van behandelde dieren met uitwendige afwijkingen een verminderde vruchtbaarheid. Dat werd niet gezien bij morfologisch normale jongen. Bij drachtige ratten was er een daling van het gewicht van de placenta en bij de jongen werden een verminderde levensvatbaarheid van de foetussen en meer gedragsafwijkingen waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Sorbitol E420, melkzuur, natriumhydroxide (aanpassing pH), water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan compatibiliteitsstudies mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere farmaca.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

Oplossing voor infusie:

Na verdunning in 0,9 % natriumchlorideoplossing (9 mg/ml) of in 5% glucoseoplossing (50 mg/ml), werd de chemische en fysische stabiliteit van de gebruiksooplossing aangetoond voor 24 uur bij 2°C tot 8°C en bij 25°C, indien beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de wijze van opening/verdunning het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Voor opslagvoorwaarden na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

2 ml injectieflacon (type I amberkleurig glas) met irinotecan (40 mg/2 ml) met een chlorobutyl rubber stop en dop (type flip-off). Pak van 1, 5, 10 en 20 injectieflacons.

5 ml injectieflacon (type I amberkleurig glas) van irinotecan (100 mg/5 ml) met een chlorobutyl rubber stop en dop (type flip-off). Pak van 1, 5, 10 en 20 injectieflacons.

15 ml injectieflacon (type I amberkleurig glas) van irinotecan (300 mg/15 ml) met een chlorobutyl rubber stop en dop (type flip-off). Pak van 1, 5, 10 en 20 injectieflacons.

25 ml injectieflacon (type I amberkleurig glas) van irinotecan (500 mg/25 ml) met een chlorobutyl rubber stop en dop (type flip-off). Pak van 1, 5, 10 en 20 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zoals andere antineoplastische producten moet Irinotecan Viatris voorzichtig bereid en gehanteerd worden. Het gebruik van een bril, masker en handschoenen is vereist.

Als er Irinotecan Viatris -oplossing of infusie-oplossing in contact zou komen met de huid, moet u deze onmiddellijk en grondig met zeep en water wassen. Als er Irinotecan Viatris -oplossing of infusie-oplossing in contact zou komen met de slijmvliezen, moet u deze onmiddellijk wassen met water.

Voorbereiding voor de toediening van de intraveneuze infusie

Zoals alle andere injecteerbare geneesmiddelen, **MOET DE IRINOTECAN VIATRIS-OPLOSSING VOOR INFUSIE ASEPTISCH WORDEN BEREID.**

Als precipitaat wordt waargenomen in de injectieflacons of na verdunning, moet het product volgens standaard procedures voor cytotoxica worden weggegooid.

Neem aseptisch de vereiste hoeveelheid Irinotecan Viatris -oplossing uit de injectieflacon(s) met een geschikte spuit. Los dan de Irinotecan Viatris -oplossing op in een infuuszak of een fles, die 100 tot 250 ml bevat van een van 0,9 % natriumchlorideoplossing (9 mg/ml) of 5% glucoseoplossing (50 mg/ml). De infusie moet vervolgens grondig gemengd worden via handmatige rotatie om een concentratie te bereiden van 4,62 mg/ml tot 0,81 mg/ml.

Dien toe als IV infusie.

Afvalverwerking

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

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

Viatris GX, Terhulpesteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart

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

Irinotecan Viatris 40 mg/2 ml concentraat voor oplossing voor infusie: BE329664

Irinotecan Viatris 100 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie: BE329673

Irinotecan Viatris 300 mg/15 ml concentraat voor oplossing voor infusie: BE347916

Irinotecan Viatris 500 mg/25 ml concentraat voor oplossing voor infusie: BE347925

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/12/2008

Datum van laatste hernieuwing: 04/03/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2023

Deze tekst is voor het laatst goedgekeurd in 10/2023.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten.