

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CAMPTO 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Een injectieflacon van 2 ml bevat 34,66 mg irinotecan overeenkomend met 40 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat (40 mg/2 ml).

Een injectieflacon van 5 ml bevat 86,65 mg irinotecan overeenkomend met 100 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat (100 mg/5 ml).

Een injectieflacon van 15 ml bevat 259,95 mg irinotecan overeenkomend met 300 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat (300 mg/15 ml).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Sorbitol

CAMPTO 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 90 mg sorbitol (E420) in elke 2 ml oplossing, overeenkomend met 90 mg/2 ml.

CAMPTO 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 225 mg sorbitol (E420) in elke 5 ml oplossing, overeenkomend met 225 mg/5 ml.

CAMPTO 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 675 mg sorbitol (E420) in elke 15 ml oplossing, overeenkomend met 675 mg/15 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Contraat voor oplossing voor infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicatie

CAMPTO is geïndiceerd bij de behandeling van patiënten met gevorderd colorectaal carcinoom:

- in combinatie met 5-fluorouracil en folinezuur bij patiënten zonder voorafgaande chemotherapie voor ziekte in een gevorderd stadium.
- als alleenstaand middel bij patiënten bij wie een behandelingschema, waarin 5-fluorouracil was opgenomen, faalde.

CAMPTO in combinatie met cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met metastatische colorectale kanker met expressie van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) en wild-type RAS-gen, die geen voorafgaande behandeling kregen voor metastatische ziekte of na falen van een irinotecan bevattende cytotoxische behandeling (zie rubriek 5.1).

CAMPTO in combinatie met 5-fluorouracil, folinezuur en bevacizumab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met metastatisch carcinoom van het colon of het rectum.

CAMPTO in combinatie met capecitabine met of zonder bevacizumab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met metastatisch colorectaal carcinoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Enkel voor volwassenen bestemd. CAMPTO oplossing voor infusie dient te worden geïnfundeed in een perifere of centrale vene.

Aanbevolen dosering:

Bij monotherapie (bij een eerder behandelde patiënt)

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

Bij combinatietherapie (bij een nog niet eerder behandelde patiënt)

De veiligheid en de werkzaamheid van CAMPTO in combinatie met 5-fluorouracil (5FU) en folinezuur (FZ) zijn vastgesteld volgens het volgende schema (zie rubriek 5.1):

- CAMPTO en 5FU/FZ in een tweewekelijks schema

De aanbevolen dosering van CAMPTO bedraagt 180 mg/m² als intraveneuze infusie toegediend in 30 tot 90 minuten eenmaal om de twee weken, gevolgd door een infusie met folinezuur en 5-fluorouracil.

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

Normaal wordt dezelfde dosis van irinotecan gebruikt, zoals ze werd toegediend in de laatste cycli van het vorige behandelingschema dat irinotecan bevatte. Irinotecan mag niet eerder worden toegediend dan 1 uur na het einde van de cetuximabinfusie.

Voor de dosering en de wijze van toediening van bevacizumab, zie 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 toepasselijke rubrieken in de Samenvatting van de Productkenmerken van capecitabine.

Aanpassingen van de dosering:

CAMPTO moet worden toegediend na voldoende herstel van alle ongewenste voorvallen tot graad 0 of 1 van 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 volgend infuus van de behandeling dient de dosis van CAMPTO en van 5FU, indien van toepassing, te worden verminderd in overeenstemming met de ernstigste graad van ongewenste voorvallen die werden waargenomen bij het voorgaande infuus. De behandeling dient met 1 tot 2 weken te worden uitgesteld om herstel van aan de behandeling gerelateerde ongewenste voorvallen toe te laten.

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

- hematologische toxiciteit [neutropenie graad 4, neutropenie met koorts (neutropenie graad 3-4 en koorts graad 2-4), trombocytopenie en leukopenie (graad 4)],
- niet-hematologische toxiciteit (graad 3-4)

De aanbevelingen voor dosiswijzigingen van cetuximab, toegediend in combinatie met irinotecan, moeten worden gevolgd in overeenstemming met de productinformatie voor dit geneesmiddel.

In combinatie met capecitabine is voor patiënten van 65 jaar en ouder een dosisverlaging van de startdosis capecitabine tot 800 mg/m² tweemaal daags aanbevolen in overeenstemming met de Samenvatting van de Productkenmerken van capecitabine. Zie ook de aanbevelingen voor dosiswijzigingen bij combinatieschema in de Samenvatting van de Productkenmerken van capecitabine.

Duur van de behandeling:

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

Bijzondere populaties:

Patiënten met een verminderde leverfunctie:

In monotherapie: Bij patiënten met een performance status ≤ 2 zal het bilirubinegehalte [tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)] de begindosis van CAMPTO bepalen. Bij patiënten met een hyperbilirubinemie en een protrombintijd groter dan 50% is de irinotecanclaring verminderd (zie rubriek 5.2) en is bijgevolg het risico op hematotoxiciteit verhoogd. Daarom dient bij deze patiëntenpopulatie wekelijks het volledige bloedbeeld te worden gecontroleerd.

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

Over het gebruik van CAMPTO in combinatietherapie bij patiënten met leverinsufficiëntie zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met een verminderde nierfunctie:

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

Bejaarden:

Bij bejaarden is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd. Niettemin dient de dosering bij deze populatie zorgvuldig te worden gekozen omdat zij frequenter verminderde biologische functies heeft. Deze patiënten dienen intensiever te worden bewaakt (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van CAMPTO bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Chronische darmontsteking en/of darmobstructie (zie rubriek 4.4).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Borstvoeding (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Bilirubinegehalte hoger dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde (zie rubriek 4.4).
- Ernstig falen van de functie van het beenmerg.
- WHO performance status > 2.
- Gelijktijdig gebruik met sint-janskruid (zie rubriek 4.5).
- Levende, verzwakte vaccins (zie rubriek 4.5).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van CAMPTO 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 de frequentie van de ongewenste voorvallen moet CAMPTO in de volgende gevallen alleen worden voorgeschreven na afweging van de te verwachten voordelen ten opzichte van de eventuele therapeutische risico's:

- patiënten die een risicofactor vertonen, met name indien hun WHO performance status = 2;
- in de zeer zeldzame gevallen waarbij kan verwacht worden dat de patiënten de richtlijnen voor het omgaan met ongewenste voorvallen niet in acht zullen nemen (noodzaak van onmiddellijke en langdurige behandeling van diarree, in combinatie met een overvloedige inname van vocht bij het begin van laat optredende diarree). Strikt toezicht in het ziekenhuis wordt voor deze patiënten aanbevolen.

Indien CAMPTO wordt gebruikt als monotherapie, wordt het gewoonlijk voorgeschreven volgens het driewekelijkse doseringsschema. Echter, een wekelijks doseringsschema (zie rubriek 5) kan worden overwogen voor patiënten bij wie een intensievere begeleiding nodig is of die een verhoogde kans hebben op ernstige neutropenie.

Laat optredende diarree

Patiënten moeten erop gewezen worden dat de kans bestaat dat late diarree optreedt, meer dan 24 uur na de toediening van CAMPTO en op elk tijdstip vóór de volgende cyclus. Tijdens monotherapie was de vijfde dag de mediaan van het tijdstip waarop, na infusie van CAMPTO, de eerste vloeibare ontlasting optrad. Als dit gebeurt dienen de patiënten hun arts daarvan snel op de hoogte te stellen en onmiddellijk met een aangepaste behandeling te starten.

Patiënten met een verhoogde kans op diarree zijn zij die in het verleden radiotherapie van buik/bekken hebben gehad, patiënten die al voor aanvang van de therapie een hyperleukocytose hadden, patiënten met een performance status ≥ 2 en vrouwen. Als de diarree niet op de juiste wijze wordt behandeld kan deze levensbedreigend zijn, vooral in geval van gelijktijdig optredende neutropenie.

Direct nadat de eerste vloeibare 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 CAMPTO werd toegediend. Na ontslag uit het ziekenhuis dienen de patiënten zich het voorgeschreven geneesmiddel aan te schaffen zodat zij de diarree kunnen behandelen zodra deze optreedt. Bovendien moeten zij hun arts of de afdeling die CAMPTO toedient op de hoogte brengen wanneer diarree optreedt.

Het geneesmiddel voor de behandeling van diarree dat momenteel wordt aanbevolen bestaat uit hoge doses loperamide (4 mg als startdosis en daarna 2 mg elke 2 uur). Deze therapie dient voortgezet te worden gedurende 12 uur na de laatste vloeibare ontlasting, en mag niet gewijzigd worden. Loperamide mag nooit

langer dan 48 uur achtereenvolgend in deze dosering worden toegediend vanwege de kans op een paralytische ileus, noch minder dan 12 uur.

Een profylactische therapie met een breed spectrum antibioticum dient toegevoegd te worden aan de behandeling van de diarree als de diarree gepaard gaat met ernstige neutropenie (aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³).

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

- diarree gepaard gaande met koorts,
- ernstige diarree (wanneer intraveneuze rehydratie nodig is),
- diarree die langer dan 48 uur aanhoudt na het instellen van een behandeling met hoge doses loperamide.

Loperamide dient niet als profylactische 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 onderzoeken was de frequentie van neutropenie graad 3 en graad 4 volgens de NCI-CTC significant hoger bij patiënten die eerder al bestraling van het bekken/de buik hadden gehad dan bij patiënten die een dergelijke bestraling niet hadden gehad. Patiënten met een totale serumbilirubine waarde van 1,0 mg/dl of hoger bij aanvang van de therapie hadden ook een significant hogere kans om in de eerste cyclus neutropenie graad 3 of graad 4 te krijgen dan patiënten met een bilirubine waarde lager dan 1,0 mg/dl.

Het is raadzaam tijdens de behandeling met CAMPTO het volledige bloedbeeld wekelijks te controleren. Patiënten moeten zich bewust zijn van het risico op neutropenie en de belangrijke betekenis van de aanwezigheid van koorts. Met koorts gepaard gaande neutropenie (temperatuur > 38°C en aantal neutrofielen ≤ 1000 cellen/mm³) dient met spoed in het ziekenhuis behandeld te worden met intraveneuze breed spectrum antibiotica.

Bij patiënten die ernstige hematologische voorvallen 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. Een volledig bloedbeeld moet worden uitgevoerd bij deze patiënten.

Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit

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

Hoewel er geen precieze dosisverlaging van de startdosis is vastgesteld, dient een verlaagde startdosis irinotecan te worden overwogen voor patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn, met name voor patiënten die doses >180 mg/m² krijgen toegediend of kwetsbare patiënten. Er dient bij deze patiëntengroep rekening te worden gehouden met toepasselijke klinische richtlijnen voor dosisaanbevelingen. De daaropvolgende doses kunnen worden verhoogd, op basis van de individuele verdraagbaarheid van de patiënt voor de behandeling.

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

Leverinsufficiëntie

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

Een wekelijkse controle van het volledige bloedbeeld dient te worden uitgevoerd bij patiënten met een bilirubinegehalte tussen 1,5 en 3 maal de ULN, wegens de verminderde klaring van irinotecan (zie rubriek 5.2) die het risico op hematotoxiciteit verhoogt in deze populatie. Voor patiënten met een bilirubinegehalte groter dan 3 maal de ULN, zie rubriek 4.3.

Misselijkheid en braken

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

Acuut cholinergisch syndroom

Als zich een acuut cholinergisch syndroom voordoet (gedefinieerd als vroegtijdige diarree en een reeks andere tekenen en symptomen zoals zweten, buikkramp, miosis en speekselproductie), dient atropinesulfaat (0,25 mg subcutaan) toegediend te worden, tenzij daar klinisch gezien een contra-indicatie voor bestaat (zie rubriek 4.8).

Deze symptomen kunnen worden waargenomen tijdens of kort na de infusie van irinotecan, worden geacht verband te houden met de anticholinesterase-activiteit van de irinotecan-moederverbinding, en treden naar verwachting vaker op bij hogere doses irinotecan.

Voorzichtigheid is geboden bij astmapatiënten. Bij patiënten bij wie zich een acuut en ernstig cholinergisch syndroom voordoet, wordt het profylactische gebruik van atropinesulfaat aanbevolen bij de volgende doses van CAMPTO.

Ademhalingsstelselaandoeningen

Interstitiële longziekte die zich manifesteert in de vorm van longinfiltratie, is zeldzaam gedurende behandeling met irinotecan. Interstitiële longziekte kan fataal zijn. Mogelijke risicofactoren geassocieerd met de ontwikkeling van interstitiële longziekte zijn het gebruik van pneumotoxische medicatie, bestralingstherapie en koloniestimulerende factoren (*colony stimulating factors*). Patiënten met risicofactoren dienen van dichtbij te worden gevolgd met betrekking tot respiratoire symptomen voor en tijdens de behandeling met irinotecan.

Extravasatie

Hoewel irinotecan niet bekend staat als vesicans, is voorzichtigheid geboden om extravasatie te vermijden; de plaats van infusie moet worden gecontroleerd voor tekenen van ontsteking. Indien extravasatie optreedt, wordt aanbevolen de plaats te spoelen en ijs aan te brengen.

Bejaarden

Omdat bij bejaarden vaker verminderde biologische functies voorkomen, in het bijzonder een verminderde leverfunctie, dient bij deze populatie de dosis zorgvuldig bepaald te worden (zie rubriek 4.2).

Chronische darmontsteking en/of darmobstructie

Patiënten mogen niet met CAMPTO behandeld worden totdat de darmobstructie is opgeheven (zie rubriek 4.3).

Nierfunctie

Er zijn stijgingen in de serumcreatinine- of bloedureumstikstofwaarden vastgesteld. Er zijn gevallen van acuut nierfalen opgetreden. Deze voorvallen werden over het algemeen toegeschreven aan complicaties van een infectie of aan dehydratie bij misselijkheid, braken of diarree. Zeldzame gevallen van nierdisfunctie als gevolg van tumorlyssyndroom zijn ook gemeld.

Behandeling met bestraling

Patiënten die eerder al bestraling van het bekken/de buik hebben ondergaan, hebben na toediening van irinotecan een verhoogd risico op myelosuppressie. Artsen dienen voorzichtig te werk te gaan bij de behandeling van patiënten met uitgebreide eerdere bestraling (bijv. >25% van het beenmerg bestraald en in de periode van 6 weken voorafgaand aan het begin van de behandeling met irinotecan). Voor deze populatie kan een aanpassing van de dosering van toepassing zijn (zie rubriek 4.2).

Hartaandoeningen

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

Bijgevolg moeten patiënten met bekende risicofactoren nauwlettend worden opgevolgd en moeten maatregelen worden genomen om te trachten alle aanpasbare risicofactoren tot een minimum te beperken (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie).

Bloedvataandoeningen

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

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).

Gevalen van nierinsufficiëntie, hypotensie of circulatoir falen zijn soms waargenomen bij patiënten die periodes doormaakten van dehydratie die verband hield 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).

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 fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn voor personen met erfelijke fructose-intolerantie en zijn bij deze patiëntengroep gecontra-indiceerd, tenzij er sprake is van een dwingende klinische noodzaak en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Sint-janskruid:

Verlaging van de plasmaspiegels van de actieve metaboliet van irinotecan, SN-38. In een kleine farmacokinetische studie (n=5), waarin irinotecan 350 mg/m² gelijktijdig toegediend werd met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) 900 mg, werd een daling met 42% van de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van irinotecan, SN-38, waargenomen. Dientengevolge mag sint-janskruid niet samen met irinotecan toegediend worden.

Levende, verzwakte vaccins (bijv. gelekoortsvaccin):

Risico van systemische, mogelijk fatale reactie op vaccins. Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met irinotecan en gedurende 6 maanden na stopzetting van chemotherapie. Dode of geïnactiveerde vaccins kunnen worden toegediend; de reactie op dergelijke vaccins kan echter minder zijn.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

Gelijktijdige toediening van irinotecan met sterke remmers of inductoren van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) kan het metabolisme van irinotecan beïnvloeden en dient vermeden te worden (zie rubriek 4.4):

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

Risico van verminderde blootstelling aan irinotecan, SN-38 en SN-38 glucuronide en verminderde farmacodynamische effecten. Diverse studies hebben aangetoond dat concomitante toediening van CYP3A4-inducerende anticonvulsiva resulteert in een verminderde blootstelling aan irinotecan, SN-38 en SN-38 glucuronide en in verminderde farmacodynamische effecten. De effecten van dergelijke anticonvulsiva kwamen tot uiting in een daling met 50% of meer van de AUC van SN-38 en SN-38G. Naast de inductie van CYP3A4-enzymen, kunnen een verhoogde glucuronidatie en een verhoogde uitscheiding via de gal een rol spelen in de vermindering van de blootstelling aan irinotecan en zijn metabolieten. Gelijktijdig gebruik met fenytoïne: risico op verergering van 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 met voorzichtigheid

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

Overige combinaties

5-fluorouracil/folinezuur:

Gelijktijdige toediening van 5-fluorouracil/folinezuur in de combinatiebehandeling beïnvloedt de farmacokinetiek van irinotecan niet.

Bevacizumab:

Resultaten van een specifiek geneesmiddelinteractieonderzoek toonden aan dat er geen significant effect was van bevacizumab op de farmacokinetiek van irinotecan en zijn actieve metaboliet SN-38. Dit sluit nochtans een verhoging van de toxiciteit door hun farmacologische eigenschappen niet uit.

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

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 CAMPTO, 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 suggereren 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 CAMPTO duurt (zie rubrieken **4.3 en 4.4**).

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Klinische onderzoeken

Uit onderzoeken bij metastatische colorectale kanker zijn uitgebreide gegevens over bijwerkingen verzameld: de frequenties staan hieronder vermeld. Naar verwachting zijn de bijwerkingen voor andere indicaties vergelijkbaar met die bij colorectale kanker.

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

Neutropenie is een dosisbeperkend toxisch effect. De neutropenie was reversibel en niet cumulatief; de mediane duur tot de nadir was 8 dagen, zowel bij gebruik als monotherapie als bij combinatietherapie.

Ernstig voorbijgaand acut cholinergisch syndroom werd zeer vaak waargenomen.

De belangrijkste symptomen waren vroegtijdige diarree en verscheidene andere symptomen zoals buikpijn, transpireren, myosis en toegenomen speekselafscheiding, die optreden tijdens of binnen de eerste 24 uur na de infusie van CAMPTO. Deze symptomen verdwijnen na toediening van atropine (zie rubriek 4.4).

Monotherapie

De volgende bijwerkingen, waarvan men denkt dat die mogelijk of waarschijnlijk waren gerelateerd aan de toediening van CAMPTO, werden gerapporteerd bij 765 patiënten behandeld met de aanbevolen dosering van 350 mg/m² in monotherapie. Binnen elke frequentie categorie staan de bijwerkingen vermeld in volgorde

van afnemende ernst. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Bijwerkingen gemeld met CAMPTO als monotherapie (350 mg/m² om de 3 weken)		
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie
	Zeer vaak	Anemie
	Vaak	Trombocytopenie
	Vaak	Febriele neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinergisch syndroom
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Zeer vaak	Braken
	Zeer vaak	Misselijkheid
	Zeer vaak	Buikpijn
	Vaak	Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecie (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Slijmvliesontsteking
	Zeer vaak	Pyrexie
	Zeer vaak	Asthenie
Onderzoeken	Vaak	Bloedcreatinine verhoogd
	Vaak	Transaminasen (ALT en AST) verhoogd
	Vaak	Bloedbilirubine verhoogd
	Vaak	Bloedalkalinefosfatase verhoogd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (monotherapie):

Ernstige diarree werd waargenomen bij 20% van de patiënten die de aanbevelingen voor de behandeling van de diarree in acht nemen. In 14% van de evalueerbare cycli treedt ernstige diarree op. De eerste vloeibare ontlasting ontstaat op dag 5 (mediaan) na het CAMPTO infuus.

Misselijkheid en braken waren ernstig bij ongeveer 10% van de patiënten die een anti-emetische behandeling kregen.

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

Neutropenie kwam voor bij 78,7% van de patiënten en was ernstig (aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³) in 22,6% van de gevallen. Van de evalueerbare cycli kwam bij 18% een aantal neutrofielen voor dat lager lag dan 1000 cellen/mm³, waarvan 7,6% met een aantal neutrofielen lager dan 500 cellen/mm³.

Het totaal herstel werd meestal op dag 22 bereikt.

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

Infecties traden op bij ongeveer 10,3% van de patiënten (2,5% van de cycli). Deze waren geassocieerd met ernstige neutropenie bij ongeveer 5,3% van de patiënten (1,1% van de cycli) en in 2 gevallen leidde dit tot de dood.

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

Trombocytopenie (< 100.000 cellen/mm³) werd waargenomen bij 7,4% van de patiënten en 1,8% van de cycli, waarvan 0,9% met een aantal bloedplaatjes ≤ 50.000 cellen/mm³ - hetzij 0,2% van de cycli. Bijna alle patiënten lieten een normalisatie zien rond de 22e dag.

Acuut cholinergisch syndroom

Ernstig voorbijgaand acuut cholinergisch syndroom kwam voor 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 CAMPTO werd niet duidelijk vastgesteld.

Pyrexie zonder infectie en zonder gelijktijdige ernstige neutropenie kwam voor bij 12% van de patiënten die in monotherapie werden behandeld.

Laboratoriumtesten

Voorbijgaande en milde tot matige stijgingen in de serumspiegels van transaminasen, alkalische fosfatase of bilirubine werden waargenomen bij respectievelijk 9,2%, 8,1% en 1,8% van de patiënten, zonder progressie van de levermetastasen.

Voorbijgaande en milde tot matige verhogingen van de serumconcentraties van creatinine werden waargenomen bij 7,3% van de patiënten.

Combinatietherapie

De bijwerkingen die in deze rubriek vermeld staan, verwijzen naar irinotecan.

Er zijn geen aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel van irinotecan wordt beïnvloed door cetuximab of omgekeerd. In combinatie met cetuximab waren de additioneel gemelde bijwerkingen deze die verwacht werden met cetuximab (zoals acneïforme dermatitis bij 88% van de patiënten). Raadpleeg voor informatie over de bijwerkingen van irinotecan in combinatie met cetuximab ook hun respectieve Samenvattingen van de Productkenmerken.

De geneesmiddelbijwerkingen gerapporteerd bij patiënten behandeld met capecitabine in combinatie met irinotecan omvatten de volgende bijwerkingen naast deze waargenomen met capecitabine als monotherapie of waargenomen in een hogere frequentie dan met capecitabine als monotherapie: *Zeer vaak, alle graden van bijwerkingen*: trombose/embolie; *Vaak, alle graden van bijwerkingen*: overgevoeligheid, myocardischemie/hartinfarct; *Vaak, graad 3 en graad 4 van bijwerkingen*: febriele neutropenie. Raadpleeg voor de volledige informatie over de bijwerkingen van capecitabine de Samenvatting van de Productkenmerken van capecitabine.

De graad 3 en graad 4 van geneesmiddelbijwerkingen gerapporteerd bij patiënten behandeld met capecitabine in combinatie met irinotecan en bevacizumab omvatten de volgende bijwerkingen naast deze waargenomen bij capecitabine als monotherapie of waargenomen in een hogere frequentie dan met capecitabine als monotherapie: *Vaak, graad 3 en graad 4 van bijwerkingen*: neutropenie, trombose/embolie, hypertensie en myocardischemie/hartinfarct. Raadpleeg voor de volledige informatie over de bijwerkingen van capecitabine en bevacizumab de respectieve Samenvattingen van de Productkenmerken van capecitabine en bevacizumab.

Hypertensie van graad 3 was het voornaamste significante risico bij toevoeging van bevacizumab aan een bolus CAMPTO/5FU/FZ. Bovendien was er een kleine stijging in de ongewenste voorvallen diarree en leukopenie in graad 3/4 van de chemotherapie met dit behandelingschema vergeleken met de patiënten die alleen een bolus CAMPTO/5FU/FZ kregen. Raadpleeg voor overige informatie over de bijwerkingen in combinatie met bevacizumab de Samenvatting van de Productkenmerken van bevacizumab.

CAMPTO is onderzocht in combinatie met 5FU en FZ voor metastatische colorectale kanker.

Veiligheidsgegevens over bijwerkingen uit klinische onderzoeken wijzen op zeer vaak waargenomen, mogelijk of waarschijnlijk aan het geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen van NCI graad 3 of 4 in de MedDRA-systeem/orgaanklassen bloed- en lymfestelselaandoeningen, maagdarmselselaandoeningen, en huid- en onderhuidaandoeningen.

De volgende bijwerkingen, die geacht werden mogelijk of waarschijnlijk verband te houden met de toediening van CAMPTO, zijn gemeld door 145 patiënten die werden behandeld met CAMPTO in combinatietherapie met 5FU/FZ bij toediening om de 2 weken in de aanbevolen dosis van 180 mg/m².

Bijwerkingen gemeld met CAMPTO in combinatietherapie (180 mg/m² om de 2 weken)		
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie
	Zeer vaak	Neutropenie
	Zeer vaak	Anemie
	Vaak	Febriele neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Cholinergisch syndroom
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Zeer vaak	Braken
	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Buikpijn
	Vaak	Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecie (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Slijmvliesontsteking
	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	Pyrexie
Onderzoeken	Zeer vaak	Transaminasen (ALT en AST) verhoogd
	Zeer vaak	Bloedbilirubine verhoogd
	Zeer vaak	Bloedalkalinefosfatase verhoogd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (combinatietherapie):

Ernstige diarree werd waargenomen bij 13,1% van de patiënten die de aanbevelingen voor de behandeling van diarree in acht nemen. In 3,9% van de evalueerbare cycli treedt ernstige diarree op.

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

Een **constipatie** ingevolge inname van CAMPTO en/of loperamide werd waargenomen bij 3,4 % van de patiënten.

Neutropenie werd bij 82,5% van de patiënten waargenomen en was ernstig in 9,8% van de gevallen (aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³). Van de evalueerbare cycli hadden 67,3% een aantal neutrofielen < 1000 cellen/mm³ waarvan 2,7% met een aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³. Volledige recuperatie werd doorgaans bereikt binnen 7 à 8 dagen.

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

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

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

Trombocytopenie (< 100 000 cellen/mm³) werd bij 32,6% van de patiënten en in 21,8% van de cycli waargenomen. Er werd geen enkel geval van ernstige trombocytopenie (< 50 000 cellen/mm³) waargenomen.

Acuut cholinergisch syndroom:

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

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

Pyrexie in afwezigheid van infectie en zonder concomitante ernstige neutropenie, kwam voor bij 6,2% van de patiënten behandeld in combinatietherapie.

Laboratoriumtesten

Een voorbijgaande serumverhoging (graad 1 en 2) van de ALT, AST, alkalische fosfatase of bilirubine werd waargenomen bij respectievelijk 15%, 11%, 11% en 10% van de patiënten, zonder progressie van de levermetastasen. Voorbijgaande serumverhogingen van graad 3 werden waargenomen bij respectievelijk 0%, 0%, 0% en 1% van de patiënten. Nergens werd melding gemaakt van graad 4.

Verhogingen van amylasen en/of lipasen werden zeer zelden gerapporteerd.

Zeldzame gevallen van hypokaliëmie en hyponatriëmie zijn waargenomen, voor het grootste deel gerelateerd aan diarree en braken.

OVERIGE BIJWERKINGEN GERAPPORTEERD IN KLINISCHE ONDERZOEKEN MET HET WEKELIJKSE BEHANDELSHEMA VAN CAMPTO

In klinische onderzoeken met irinotecan zijn de volgende bijkomende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen gemeld: pijn, sepsis, anorectale aandoeningen, gastro-intestinale *Candida*-infectie, hypomagnesiëmie, uitslag, huidverschijnselen, loopstoornis, verwardheid, hoofdpijn, syncope, warmteopwellingen, bradycardie, urineweginfectie, borstpijn, gammaglutamyltransferase verhoogd, extravasatie, en tumorlysisyndroom, hart- en vaataandoeningen (angina pectoris, hartstilstand, myocardinfarct, myocardischemie, perifere bloedvataandoening, bloedvataandoening), en trombo-embolische voorvallen (arteriële trombose, herseninfarct, cerebrovasculair accident, diepe veneuze trombose, perifere embolie, pulmonale embolie, tromboflebitis, trombose, en plotse dood) (zie rubriek 4.4).

GENEESMIDDELENBEWAKING

De frequenties van de bijwerkingen tijdens de geneesmiddelenbewaking zijn niet bekend (kunnen met de beschikbare gegevens niet bepaald worden).

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomembraneuze colitis, waarvan er één is bevestigd als bacteriologisch (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepsis • Schimmelinfecties* • Virale infecties†
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocytopenie met antistoffen tegen bloedplaatjes
Immuunsysteemaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Overgevoeligheid • Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Dehydratie (als gevolg van diarree en braken) • Hypovolemie
Zenuwstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Spraakstoornis over het algemeen van voorbijgaande aard, in sommige gevallen was het voorval te wijten aan het cholinergisch syndroom dat werd waargenomen tijdens of kort na de infusie van irinotecan • Paresthesie • Onwillekeurige spiercontracties
Hartaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertensie (tijdens of na de infusie) • Cardiocirculatoir falen‡
Bloedvataandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie‡
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitiële longziekte, tot uiting komend in longinfiltratie, komt soms voor tijdens behandeling met irinotecan; vroege effecten zoals dyspneu zijn gemeld (zie rubriek 4.4) • Dyspneu (zie rubriek 4.4) • Hik

Maagdarmstelselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Darmobstructie • Ileus: gevallen van ileus zonder voorafgaande colitis zijn ook gemeld • Megacolon • Gastro-intestinale bloeding • Colitis; in sommige gevallen ging colitis gepaard met ulceratie, bloeding, ileus of infectie • Typhlitis • Ischemische colitis • Ulceratieve colitis • Symptomatische of asymptomatische verhoogde pancreatische enzymen • Darmperforatie
Lever- en galaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Steatohepatitis • Hepatische steatose
Huid- en onderhuidaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Huidreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Krampen
Nier- en urinewegaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Verminderde nierfunctie en acuut nierfalen, over het algemeen bij patiënten die een infectie oplopen en/of met hypovolemie door ernstige gastro-intestinale toxiciteiten[‡] • Nierinsufficiëntie[‡]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Reactie op de infusieplaats
Onderzoeken	<ul style="list-style-type: none"> • Amylase verhoogd • Lipase verhoogd • Hypokaliëmie • Hyponatriëmie meestal in verband met diarree en braken • Transaminasen verhoogd (d.w.z. AST en ALT) zonder progressie in de levermetastasen zijn zeer zelden gemeld

* bijv. pneumocystis jiroveci-pneumonie, bronchopulmonaire aspergillose, systemische candida.

† bijv. herpes zoster, griep, hepatitis B-reactivatie, cytomegaloviruscolitis.

‡ Af en toe werden gevallen van nierinsufficiëntie, hypotensie of cardiocirculatoir falen waargenomen bij patiënten die episodes van dehydratie geassocieerd met diarree en/of braken of sepsis doormaakten.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Symptomen

Er werden gevallen van overdosering gemeld met dosissen tot ongeveer 2 maal de aanbevolen therapeutische dosis, die fataal kunnen zijn. De meest significante bijwerkingen die werden gemeld waren ernstige neutropenie en ernstige diarree.

Behandelbeleid

Er is geen antidotum bekend voor CAMPTO. Een maximaal ondersteunende behandeling moet worden ingesteld om dehydratie, veroorzaakt door diarree, te voorkomen en om alle infectieuze complicaties te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Cytostatische topo-isomerase-I-remmer. ATC-code: L01CE02

Werkingsmechanisme

Experimentele gegevens:

Irinotecan is een semisynthetisch derivaat van camptothecine. Deze antineoplastische stof werkt als een specifieke remmer van het DNA-topo-isomerase I. Het wordt in de meeste weefsels door carboxylesterase tot SN-38 gemetaboliseerd, dat actiever is gebleken dan irinotecan op zuiver topo-isomerase I en meer cytotoxisch dan irinotecan voor diverse soorten muriene en humane tumorcellijnen. De remming van DNA topo-isomerase I door irinotecan of SN-38 veroorzaakt lesies in één streng van het DNA die de replicatievork van het DNA blokkeren en die zijn verantwoordelijk voor de cytotoxiciteit. Deze cytotoxische werking bleek tijdsafhankelijk en specifiek voor de S-fase.

In vitro werden irinotecan en SN-38 niet significant door het P-glycoproteïne MDR herkend, en hebben ze een cytotoxisch effect op cellijnen die resistent zijn voor doxorubicine en vinblastine. Bovendien heeft irinotecan een brede anti-tumorwerking *in vivo* op muriene tumormodellen (P03 adenocarcinoom van de ductus pancreaticus, MA16/C adenocarcinoom van de mammae, C38 en C51 adenocarcinomen van het colon), en tegen humane 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 leukemie).

Naast de anti-tumorwerking van CAMPTO is de remming van acetylcholinesterase het meest relevante farmacologische effect van irinotecan.

Klinische gegevens:

In combinatietherapie voor de eerstelijnsbehandeling van metastatisch colorectaal carcinoom

In combinatietherapie met folinezuur en 5-fluorouracil:

Een fase-III-studie werd uitgevoerd bij 385 patiënten die voordien niet behandeld werden voor een metastatische colorectale kanker; ze werden behandeld met ofwel het tweewekelijkse schema (zie rubriek 4.2) of het wekelijkse schema. In het tweewekelijkse schema werd op dag 1 de toediening van CAMPTO 180 mg/m² een keer om de twee weken gevolgd door een infuus met folinezuur (200 mg/m² in een intraveneus infuus van twee uur) en met 5fluorouracil (400 mg/m² in een intraveneuze bolus gevolgd door 600 mg/m² in een intraveneus infuus van 22 uur). Op dag 2 werden het folinezuur en 5-fluorouracil toegediend in dezelfde dosis en volgens hetzelfde schema. In het wekelijkse schema werd de toediening van CAMPTO 80 mg/m² gevolgd door een infuus van folinezuur (500 mg/m² in een intraveneus infuus van 2 uur), en vervolgens 5-fluorouracil (2300 mg/m² in een intraveneus infuus van 24 uur) gedurende 6 weken.

In het onderzoek met de combinatietherapie met de twee schema's die hierboven beschreven werden, werd de efficaciteit van CAMPTO geëvalueerd bij 198 behandelde patiënten.

Gecombineerde schema's (n=198)		Wekelijks schema (n=50)		Tweewekelijks schema (n=148)	
CAMPTO	5FU/FZ	CAMPTO	5FU/FZ	CAMPTO	5FU/FZ

	+ 5FU/FZ		+ 5FU/FZ		+ 5FU/FZ	
Respons (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-waarde	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediane tijd tot progressie (maanden)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-waarde	p<0,001		NS		p=0,001	
Mediane duur van de respons (maanden)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-waarde	NS		p=0,043		NS	
Mediane duur van de respons en de stabiliseringen (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 overlevingsduur (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

FZ: Folinezuur

NS: niet-significant

* als per protocol populatieanalyse

In het wekelijkse schema bedroeg de incidentie van ernstige diarree 44,4% bij de patiënten die behandeld werden met CAMPTO in combinatie met 5FU/FZ en 25,6% bij de patiënten die behandeld werden met 5FU/FZ alleen. De incidentie van ernstige neutropenie (aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³) bedroeg 5,8% bij de patiënten die behandeld werden met CAMPTO in combinatie met 5FU/FZ en 2,4% bij de patiënten die behandeld werden met 5FU/FZ alleen.

Bovendien was de mediane termijn waarna de “performance status” weer definitief achteruitgaat aanzienlijk langer in de CAMPTO-combinatiegroep dan in de 5FU/FZ-groep alleen (p=0,046).

De levenskwaliteit werd in dit fase-III-onderzoek geëvalueerd met behulp van de vragenlijst EORTC QLQ-C30. De duur tot definitieve verslechtering trad constant later op in de CAMPTO-groepen. De evolutie van de Globale Gezondheidsstatus/Levenskwaliteit was iets beter in de CAMPTO-combinatiegroep hoewel niet significant, wat aantoont dat CAMPTO in combinatiebehandeling efficiënt is met behoud van de levenskwaliteit.

In combinatie therapie met bevacizumab:

Een fase III gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd klinisch onderzoek evalueerde bevacizumab in combinatie met CAMPTO/5FU/FZ als eerstelijnsbehandeling voor metastatisch carcinoom van het colon of rectum (studie AVF2107g). De toevoeging van bevacizumab aan de combinatie CAMPTO/5FU/FZ resulteerde in een statistisch significante toename van de algemene overleving. Het klinisch voordeel, zoals gemeten op basis van de algemene overleving, werd gezien in alle subgroepen van patiënten, waaronder deze gedefinieerd door de leeftijd, het geslacht, de performance status, de lokalisatie van de primaire tumor, het aantal aangetaste organen en de duur van de metastatische ziekte. Zie ook de Samenvatting van de Productkenmerken van bevacizumab. De doeltreffendheidsresultaten van de studie AVF2107g zijn samengevat in de onderstaande tabel.

	AVF2107g	
	Arm 1 CAMPTO/5FU/FZ + Placebo	Arm 2 CAMPTO/5FU/FZ + Bevacimucab ^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		
Percentage (%)	34,8	44,8
95% BI	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

^a5 mg/kg om de 2 weken.

^bMet betrekking tot de controlearm.

In combinatie therapie met cetuximab:

EMR 62 202-013: Deze gerandomiseerde studie bij patiënten met metastatische colorectale kanker die geen voorafgaande behandeling kregen voor metastatische ziekte vergeleek de combinatie van cetuximab en irinotecan plus 5-fluorouracil/folinezuur (5FU/FZ) (599 patiënten) via infuus met dezelfde chemotherapie alleen toegediend (599 patiënten). Het percentage patiënten met wild-type RAS-gen tumoren in de voor RAS-status evalueerbare patiëntenpopulatie bedroeg 64%.

De doeltreffendheidsgegevens die deze studie opleveren, zijn samengevat in de onderstaande tabel:

Variabele/statistiek	Globale populatie		Wild-type RAS-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 5-FU/FZ via infuus; ORR = objective response rate (patiënten met volledige of partiële respons); PFS = progression-free survival time (progressievrije overleving)

In combinatie therapie met capecitabine:

De gegevens van een gerandomiseerde, gecontroleerde fase-III-studie (CAIRO) ondersteunen het gebruik van capecitabine in een startdosis van 1000 mg/m² gedurende 2 weken om de 3 weken in combinatie met irinotecan voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met metastatische colorectale kanker. Achthonderdtwintig (820) patiënten werden gerandomiseerd naar een sequentiële behandeling (n=410) of een combinatiebehandeling (n=410). De sequentiële behandeling bestond uit een eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1250 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen), een tweedelijnsbehandeling met irinotecan (350 mg/m² op dag 1), en een derdelijnscombinatie met capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) en oxaliplatine (130 mg/m² op dag 1). De combinatiebehandeling bestond uit een eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) gecombineerd met irinotecan (250 mg/m² op dag 1) (XELIRI) en een tweedelijnsbehandeling met capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) plus oxaliplatine (130 mg/m² op dag 1). Alle behandelingscycli werden toegediend met intervallen van 3 weken. Bij de eerstelijnsbehandeling bedroeg de

mediane progressievrije overleving in de intent-to-treat populatie 5,8 maanden (95% BI, 5,1-6,2 maanden) voor capecitabine in monotherapie en 7,8 maanden (95% BI, 7,0-8,3 maanden) voor XELIRI (p=0,0002).

De gegevens van een tussentijdse analyse van een multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde fase-II-studie (AIO KRK 0604) ondersteunen het gebruik van capecitabine in een startdosis van 800 mg/m² gedurende 2 weken om de 3 weken in combinatie met irinotecan en bevacizumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met metastatische colorectale kanker. Honderdvijftien (115) patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met capecitabine in combinatie met irinotecan (XELIRI) en bevacizumab: capecitabine (800 mg/m² tweemaal daags gedurende 2 weken gevolgd door een rustperiode van 7 dagen), irinotecan (200 mg/m² als een infuus 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 totaal werden 118 patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met capecitabine in combinatie met oxaliplatine plus bevacizumab: capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 2 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). Binnen de intent-to-treat populatie bedroeg de progressievrije overleving na 6 maanden 80% (XELIRI plus bevacizumab) versus 74% (XELOX plus bevacizumab). Het globale responspercentage (volledige en partiële respons) bedroeg 45% (XELOX plus bevacizumab) versus 47% (XELIRI plus bevacizumab).

In monotherapie voor de tweedelijnsbehandeling van metastatisch colorectaal carcinoom

Klinische fase II/III-studies werden uitgevoerd bij meer dan 980 patiënten met metastatische colorectale kanker volgens het driewekelijkse doseringsschema, bij wie voorafgaande behandeling met 5FU gefaald had. De doeltreffendheid van CAMPTO werd geëvalueerd bij 765 patiënten met een gedocumenteerde progressie na een behandeling met 5FU bij de start van de studie.

	Fase III					
	CAMPTO versus ondersteunende behandeling			CAMPTO versus 5FU		
	CAMPTO n=183	ondersteunende behandeling n=90	p-waarde	CAMPTO n=127	5FU n=129	p-waarde
Overleving zonder progressie op 6 maanden (%)	NVT	NVT	—	33,5*	26,7	p=0,03
Overleving op 12 maanden (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Mediane overlevingsduur (maanden)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NVT= niet van toepassing

* statistisch significant verschil

In fase II-studies, die werden uitgevoerd bij 455 patiënten die om de drie weken een behandeling kregen, bedroeg de overleving zonder progressie op 6 maanden 30% en de mediane overleving 9 maanden. De mediane tijd tot progressie bedroeg 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 bedroeg de mediane tijd tot progressie 17 weken en de mediane overlevingsduur 10 maanden. Bij 193 patiënten behandeld volgens het wekelijkse doseringsschema met een startdosis van 125 mg/m² was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van het driewekelijkse doseringsschema. De mediane duur waarna de eerste vloeibare ontlasting optrad bedroeg 11 dagen.

In combinatie met cetuximab na falen van een cytotoxische therapie op basis van irinotecan

De doeltreffendheid van de combinatie cetuximab met irinotecan werd in twee klinische studies onderzocht. In totaal werden 356 patiënten met metastatische colorectale kanker met expressie van EGFR bij wie recent een cytotoxische behandeling met irinotecan had gefaald en die een Karnofsky performance status hadden van minimum 60, maar van wie de meerderheid een Karnofsky performance status had van ≥ 80 , behandeld met de combinatiebehandeling.

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

IMCL CP02-9923: Deze éénarmige open-label studie onderzocht de combinatiebehandeling bij 138 patiënten.

De doeltreffendheidsgegevens van deze studies zijn samengevat in de onderstaande tabel:

Studie	N	ORR		DCR		PFS (maanden)		OS (maanden)	
		n (%)	95% BI	n (%)	95% BI	Me-diaan	95% BI	Me-diaan	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
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

BI = Betrouwbaarheidsinterval; DCR = disease control rate (patiënten met een volledige respons, partiële respons of stabiele ziekte sinds minstens 6 weken); ORR = objective response rate (patiënten met een volledige of partiële respons); OS = overall survival time (algemene overlevingstijd); PFS = progression-free survival (progressievrije overleving).

De doeltreffendheid van de combinatie van cetuximab met irinotecan was beter dan deze van cetuximab in monotherapie, in termen van objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) en progression-free survival (PFS). In het gerandomiseerde onderzoek werden geen effecten op de algemene overleving aangetoond (hazard ratio 0,91, $p = 0,48$).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Aan het eind van de infusie met de aanbevolen dosis van 350 mg/m² waren de gemiddelde plasmapijkconcentraties van irinotecan en SN-38 respectievelijk 7,7 mcg/ml en 56 ng/ml, en de gemiddelde waarden van de oppervlakte onder de curve (AUC) respectievelijk 34 mcg.h/ml en 451 ng.h/ml. Een grote interindividuele variatie in de farmacokinetische parameters wordt over het algemeen bij metaboliet SN-38 aangetroffen.

Distributie

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

In vitro was de plasma-eiwitbinding van irinotecan en SN-38 respectievelijk ongeveer 65% en 95%.

Biotransformatie

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

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

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

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

Eliminatie

In een fase-I-studie 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 daalt met ongeveer 40% bij patiënten met een bilirubinegehalte tussen 1,5 en 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde. Bij deze patiënten geeft een dosis van 200 mg/m² irinotecan plasmablootstelling van het geneesmiddel die overeenkomt met deze die waargenomen wordt na 350 mg/m² bij 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 CAMPTO (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 verminderde UGT1A1-activiteit

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

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

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

UGT1A1-genotypering kan worden gebruikt om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren. Homozygoot UGT1A1*28 komt voor met een frequentie van 8-20% in de Europese, Afrikaanse, Nabije Oosten en Latijns-Amerikaanse bevolking. De *6-variant is in deze populaties bijna afwezig. 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 mutageen te zijn *in vitro* in de test op chromosoomafwijkingen van CHO-cellen, evenals in de micronucleustest *in vivo* bij muizen.

In de Ames-test bleken ze echter geen mutagene werking te hebben.

Bij ratten die 13 weken lang éénmaal 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.

Onderzoeken naar de toxiciteit van CAMPTO na éénmalige en herhaalde toediening werden uitgevoerd bij muizen, ratten en honden. De belangrijkste toxische effecten werden waargenomen in de hematopoïetische en lymfatische systemen. Bij honden werd een laatijdige diarree gemeld in combinatie met atrofie en een gelokaliseerde necrose van het darmslijmvlies. Bij de hond werd ook alopecia vastgesteld.

De ernst van deze effecten was dosisafhankelijk en reversibel.

Reproductie

Irinotecan was teratogeen bij ratten en konijnen bij doses die kleiner waren dan de therapeutische dosis voor de mens. Bij ratten vertoonden jongen van behandelde dieren die uitwendig afwijkingen vertoonden een verminderde vruchtbaarheid. Dit werd niet waargenomen bij morfologisch normale jongen. Bij drachtige ratten was het placentagewicht lager, was bij de nakomelingen de levensvatbaarheid van de foetus lager en vertoonden ze meer afwijkend gedrag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Sorbitol E420,
melkzuur,
natriumhydroxide (om tot pH 3,5 te corrigeren),
zoutzuur (voor pH correctie),
water voor injectie.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend.

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons zijn 24 maanden (presentatie 40 mg/2 ml) of 36 maanden (presentaties 100 mg/5 ml en 300 mg/15 ml) houdbaar.

De CAMPTO-oplossing is fysisch en chemisch stabiel met infusieoplossingen (0,9% (w/v) natriumchlorideoplossing en 5% (w/v) glucoseoplossing) gedurende maximum 28 dagen, bij bewaring in LDPE- of PVC-recipienten aan een temperatuur van 5°C of 30°C en beschermd tegen licht. Bij blootstelling aan licht werd de fysisch-chemische stabiliteit aangetoond gedurende maximum 3 dagen.

Om het microbiologisch risico te verminderen is het echter aanbevolen de infusieoplossingen onmiddellijk voor het gebruik te bereiden en de infusie zo vlug mogelijk na de bereiding te starten. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartermijnen en -omstandigheden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen ze niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgehad in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

- Bewaren beneden 25°C.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Afzonderlijke, amberkleurige glazen Onco-Tain injectieflacons gesloten met een bromobutyl-rubberen stop. Injectieflacons bevatten 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml of 300 mg/15 ml oplossing.

Onco-Tain is de bescherming aan de buitenkant van de injectieflacon.

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Net zoals andere antineoplastische stoffen moet CAMPTO voorzichtig bereid en gehanteerd worden. Het gebruik van een bril, masker en handschoenen is noodzakelijk.

Indien de oplossing of infusieoplossing CAMPTO in contact komt met de huid, was dan de huid onmiddellijk en grondig met water en zeep. Indien de oplossing of infusieoplossing CAMPTO in contact komt met slijmvliesmembranen, spoel dan onmiddellijk met water.

Bereiding voor toediening met een intraveneus infuus:

Net zoals elk ander injecteerbaar geneesmiddel DIENT DE CAMPTO-OPLOSSING OP ASEPTISCHE WIJZE BEREID TE WORDEN (zie rubriek 6.3).

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

Zuig de vereiste hoeveelheid CAMPTO-oplossing aseptisch op uit de injectieflacon met een gekalibreerde injectiespuit en injecteer in een infuuszak of -fles van 250 ml die een 0,9% natriumchlorideoplossing of een 5% glucoseoplossing bevat. De oplossing voor infusie dient daarna grondig gemengd te worden door deze met de hand te roteren.

Vernietiging:

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België

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

40 mg/2 ml: BE181291
100 mg/5 ml: BE181273
300 mg/15 ml: BE313485

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 mei 1995
Datum van laatste verlenging: 26 augustus 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 05/2024
Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2024