

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Irinotecan cell pharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O entsprechend 17,33 mg Irinotecan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 45,0 mg Sorbitol pro ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Blassgelbe, klare Lösung mit einem pH-Wert von 3,5 und einer Osmolalität von 305 mOsmol/kg.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Irinotecan ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom:

- in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie im Stadium einer fortgeschrittenen Erkrankung,
- als Monotherapie bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem etablierten 5-Fluorouracil-haltigen Regime nicht angesprochen haben.

In Kombination mit Cetuximab ist Irinotecan zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-exprimierendem metastasiertem kolorektalem Karzinom vom KRAS Wildtyp, die zuvor keine Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, oder nach Versagen einer Irinotecan-haltigen zytotoxischen Therapie angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

In Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab wird Irinotecan als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums angezeigt.

Irinotecan cell pharm® ist in Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab indiziert zur Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur für Erwachsene.

Irinotecan cell pharm® muss verdünnt und in eine periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Empfohlene Dosierung

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten)

Die empfohlene Dosis von Irinotecan beträgt 350 mg/m², verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 90 Mi-

nuten alle drei Wochen (siehe Abschnitt 4.4 und 6.6).

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten)

- Irinotecan mit 5-Fluorouracil und Folinsäure
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FA) wurde anhand des folgenden Schemas beurteilt (siehe Abschnitt 5.1):
Irinotecan mit 5-FU/FA im zweiwöchentlichen Schema. Die empfohlene Dosierung für Irinotecan beträgt 180 mg/m² einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten verabreicht, gefolgt von einer Infusion mit Folinsäure und 5-Fluorouracil.
- Irinotecan mit Cetuximab
Zur Dosierung und Art der Anwendung einer gleichzeitigen Therapie mit Cetuximab wird auf die Produktinformation von Cetuximab verwiesen. In der Regel wird die gleiche Irinotecandosis angewendet, die in den letzten Zyklen der vorangegangenen Irinotecan-haltigen Regime verabreicht wurde. Irinotecan darf nicht früher als eine Stunde nach Ende der Cetuximab-Infusion verabreicht werden.
- Irinotecan mit Bevacizumab
Zur Dosierung und Art der Anwendung von Bevacizumab wird auf die Fachinformation von Bevacizumab verwiesen.

Zur Dosierung und Art der Anwendung in Kombination mit Capecitabin siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Abschnitte der Fachinformation von Capecitabin.

Dosisanpassung

Irinotecan darf erst nach angemessener Erholung aller Nebenwirkungen auf Grad 0 oder 1 gemäß NCI-CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) Klassifizierung und nach vollständigem Abklingen einer behandlungsbedingten Diarrhoe verabreicht werden.

Bei Beginn eines nachfolgenden Infusionszyklus muss die Dosis von Irinotecan und gegebenenfalls von 5-FU dem schwersten Grad an Nebenwirkungen entsprechend, die bei der vorherigen Infusion beobachtet wurden, verringert werden. Die Behandlung muss um 1 oder 2 Wochen verschoben werden, um eine Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Wenn die folgenden Nebenwirkungen auftreten, sollte eine Verringerung der Dosis von Irinotecan und/oder gegebenenfalls von 5-FU um 15–20% erfolgen:

- Hämatologische Toxizität (Neutropenie Grad 4, febrile Neutropenie (Neutropenie Grad 3–4 und Fieber Grad 2–4), Thrombozytopenie und Leukopenie (Grad 3–4).
- Nicht-hämatologische Toxizität (Grad 3–4).

Empfehlungen zur Dosisanpassung von Cetuximab, wenn in Kombination mit Irinotecan verabreicht, müssen der Produktinformation von Cetuximab entsprechend befolgt werden.

Zur Dosisanpassung von Bevacizumab, wenn in Kombination mit Irinotecan/5-FU/

FA verabreicht, wird auf die Fachinformation von Bevacizumab verwiesen.

Bei Kombination mit Capecitabin bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter wird gemäß Fachinformation für Capecitabin eine Reduzierung der Anfangsdosis von Capecitabin auf 800 mg/m² zweimal täglich empfohlen. Siehe auch die in der Fachinformation zu Capecitabin gegebenen Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Anwendung als Kombinationstherapie.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Irinotecan sollte bis zum Auftreten einer objektiven Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Monotherapie

Bei Patienten mit WHO Performance Status ≤2 richtet sich die Anfangsdosis von Irinotecan nach dem Bilirubin-Spiegel im Blut (bis zum 3-Fachen des oberen Normalwertes). Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit von mehr als 50% ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2) und daher das Risiko einer Hämatoxizität erhöht. Deshalb ist bei dieser Patientengruppe eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchzuführen.

- Bei Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel bis zum 1,5-Fachen des oberen Normalwertes beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan 350 mg/m².
- Bei Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel zwischen dem 1,5-Fachen und 3-Fachen des oberen Normalwertes beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan 200 mg/m².
- Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel über dem 3-Fachen des oberen Normalwertes dürfen nicht mit Irinotecan behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kombinationstherapie

Es liegen keine Daten von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor, die mit Irinotecan in Kombination mit anderen Medikamenten behandelt wurden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Irinotecan wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, da mit dieser Patientengruppe keine Studien durchgeführt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder

Irinotecan sollte bei Kindern nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Studien an älteren Patienten durchgeführt. Jedoch sollte die Dosis bei dieser Patientengruppe, aufgrund des häufigeren Vorkommens eingeschränkter biologischer Funktionen, sorgfältig gewählt werden. Diese Patientengruppe bedarf einer intensiveren Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung und Verabreichung des Arzneimittels

Irinotecan ist zytotoxisch. Für Informationen bezüglich der Verdünnung und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O oder einem der in Abschnitt 6.1 gelisteten sonstigen Bestandteile von Irinotecan cell pharm® in der Vorgeschiedichte,
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4),
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Bilirubinwerte über dem 3-Fachen des oberen Normalwertes (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4),
- schwere Störung der Knochenmarkfunktion,
- WHO Performance Status >2,
- gleichzeitige Anwendung von Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5),
- attenuierte Lebendimpfstoffe (siehe Abschnitt 4.5).

Über zusätzliche Gegenanzeigen von Cetuximab oder Bevacizumab oder Capecitabin informieren Sie sich bitte in den Fachinformationen dieser Arzneimittel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Irinotecan ist auf medizinische Einrichtungen zu beschränken, die auf die Verabreichung von zytotoxischer Chemotherapie spezialisiert sind, und darf nur unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der für die Anwendung von Chemotherapie gegen Krebs qualifiziert ist.

Angesichts der Art und der Inzidenz von Nebenwirkungen darf Irinotecan in folgenden Fällen nur nach Abwägen des erwarteten Nutzens gegenüber dem möglichen Risiko der Therapie verordnet werden:

- Bei Patienten mit einem Risikofaktor, insbesondere solche mit einem WHO Performance Status = 2.
- In den sehr seltenen Fällen, in denen es als unwahrscheinlich erachtet wird, dass die Patienten die Empfehlungen bezüglich der Handhabung von Nebenwirkungen befolgen (Notwendigkeit einer sofortigen und andauernden antiarrhoischen Behandlung kombiniert mit hoher Flüssigkeitsaufnahme bei Beginn einer verzögert einsetzenden Diarrhoe). Für diese Patienten wird eine strikte stationäre Überwachung empfohlen.

Wenn Irinotecan als Monotherapie angewendet wird, wird es im Allgemeinen mit dem dreiwöchigen Behandlungsschema verordnet. Jedoch kann bei Patienten, die einer engmaschigeren Verlaufskontrolle bedürfen oder ein besonderes Risiko für eine schwere Neutropenie haben, kann jedoch ein einwöchiges Dosierungsschema erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Verzögert einsetzende Diarrhoe

Die Patienten sind auf das Risiko einer verzögert einsetzenden Diarrhoe, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan und zu jeder Zeit vor dem nächsten Zyklus auftreten kann, in Kenntnis zu setzen. Bei der Monotherapie war die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhlgangs an Tag 5 nach einer Infusion von Irinotecan. Die Patienten sollten ihren Arzt schnell über das Auftreten informieren und sofort mit der entsprechenden Therapie beginnen.

Patienten mit erhöhtem Diarrhoe-Risiko sind jene mit vorangegangener Strahlenbehandlung des Abdomens/Beckens, jene mit Hyperleukozytose vor Behandlungsbeginn, jene mit einem WHO Performance Status ≥ 2 und Frauen. Wird die Diarrhoe nicht richtig behandelt, kann sie lebensbedrohlich sein, besonders wenn der Patient gleichzeitig neutropenisch ist.

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt, sollte der Patient beginnen, große Mengen elektrolythaltiger Getränke zu trinken und eine geeignete antiarrhoische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Diese antiarrhoische Behandlung wird von der Fachabteilung verordnet, in der Irinotecan verabreicht wurde. Die Patienten sollten die verordneten Arzneimittel direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, so dass sie mit der Behandlung der Diarrhoe beginnen können, sobald diese auftritt. Außerdem müssen sie sofort den behandelnden Arzt oder die Fachabteilung, die Irinotecan verabreicht hat, informieren, sobald und wenn eine Diarrhoe auftritt.

Die gegenwärtig empfohlene antiarrhoische Behandlung besteht aus hohen Dosen Loperamid (4 mg bei der ersten Einnahme und danach 2 mg alle 2 Stunden). Diese Therapie muss bis 12 Stunden nach dem letzten flüssigen Stuhl fortgesetzt und darf nicht verändert werden. Wegen des Risikos eines paralytischen Ileus darf Loperamid in dieser Dosierung keinesfalls länger als 48 Stunden ununterbrochen verabreicht werden, jedoch auch nicht weniger als 12 Stunden.

Zusätzlich zu der antiarrhoischen Behandlung sollte prophylaktisch ein Breitband-Antibiotikum gegeben werden, wenn die Diarrhoe mit einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm³) verbunden ist.

Zusätzlich zur Antibiotikabehandlung wird in den folgenden Fällen eine stationäre Aufnahme zur Behandlung der Diarrhoe empfohlen:

- Diarrhoe verbunden mit Fieber,
- schwere Diarrhoe (die eine intravenöse Rehydratation erfordert),
- Diarrhoe, die mehr als 48 Stunden nach Einleitung einer Hochdosis-Loperamid-Therapie fortbesteht.

Loperamid darf nicht prophylaktisch gegeben werden, auch nicht bei Patienten, bei denen in vorangegangenen Behandlungszyklen eine verzögert einsetzende Diarrhoe aufgetreten ist.

Für Patienten mit schwerer Diarrhoe wird für die nachfolgenden Behandlungszyklen eine

Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Hämatologie

In klinischen Studien war die Häufigkeit von Neutropenie Grad 3 und 4 laut NCI-CTC Standard signifikant höher bei Patienten, die vorher eine Strahlenbehandlung im Becken-/Bauchbereich erhalten hatten, als bei Patienten, die keine solche Strahlenbehandlung erhalten hatten. Patienten mit Gesamtbilirubinspiegeln von 1,0 mg/dl oder mehr vor Behandlungsbeginn hatten im ersten Zyklus auch eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer Neutropenie Grad 3 oder 4 als solche, die Bilirubinspiegel unter 1,0 mg/dl aufwiesen.

Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Irinotecan einmal wöchentlich das komplette Blutbild zu kontrollieren. Patienten sind über das Risiko einer Neutropenie und die Bedeutung von Fieber in Kenntnis zu setzen. Eine febrile Neutropenie (Körpertemperatur über 38 °C und eine Neutrophilenzahl von 1000 Zellen/mm³ und weniger) ist dringend in einem Krankenhaus intravenös mit Breitband-Antibiotika zu behandeln.

Bei Patienten, bei denen schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen auftreten, wird für die nachfolgenden Verabreichungen eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer Diarrhoe besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Hämatotoxizität. Bei diesen Patienten muss das komplette Blutbild bestimmt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel zwischen dem 1,5 und 3-Fachen des oberen Normalwertes ist, aufgrund der Abnahme der Irinotecan-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) und folglich eines erhöhten hämatotoxischen Risikos, eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchzuführen. Irinotecan darf nicht an Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel > dem 3-Fachen des oberen Normalwertes verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Übelkeit und Erbrechen

Vor jeder Behandlung mit Irinotecan wird eine prophylaktische Behandlung mit Antiemetika empfohlen. Übelkeit und Erbrechen wurden häufig berichtet. Patienten mit Erbrechen verbunden mit verzögert einsetzender Diarrhoe sollten zur Behandlung so schnell wie möglich stationär aufgenommen werden.

Akutes cholinerges Syndrom

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom auftritt (definiert als früh einsetzende Diarrhoe und verschiedene andere Anzeichen und Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Pupillenverengung und erhöhter Speichelfluss), sollte, sofern nicht klinisch kontraindiziert, Atropinsulfat (0,25 mg subkutan) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Symptome können während oder kurz nach einer Irinotecan-Infusion beobachtet werden. Es wird angenommen, dass sie mit der cholinesterasehemmenden Wirkung

der Muttersubstanz Irinotecanhydrochlorid verbunden sind, und sie werden bei höheren Irinotecanhydrochlorid-Dosen erwartungsgemäß häufiger auftreten.

Vorsicht ist geboten bei Asthma-Patienten. Bei Patienten, bei denen ein akutes und schweres cholinerges Syndrom aufgetreten ist, wird für nachfolgende Dosen von Irinotecan die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat empfohlen.

Respiratorische Funktionsstörungen

Während der Therapie mit Irinotecan tritt gelegentlich eine interstitielle Lungenerkrankung auf, die sich in Form von Lungeninfiltraten darstellt. Diese Erkrankung kann tödlich verlaufen. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung lungentoxischer Arzneimittel, Strahlenbehandlung und koloniestimmulierender Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während einer Irinotecan-Therapie engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden.

Paravasation

Obwohl Irinotecan kein bekannt gewebnekrotisierendes Arzneimittel ist, ist Vorsicht geboten, um Extravasation zu vermeiden. Auch die Infusionsstelle sollte auf Anzeichen für Entzündung überwacht werden. Sollte Extravasation auftreten, werden eine Spülung der Stelle und die Anwendung von Eis empfohlen.

Ältere Patienten

Aufgrund der bei älteren Patienten größeren Häufigkeit verminderter biologischer Funktionen, insbesondere der Leberfunktion, sollte die Wahl der Dosis bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Darmverschluss

Bis zur Beseitigung des Darmverschlusses dürfen diese Patienten nicht mit Irinotecan behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden Erhöhungen der Serumkreatinin- bzw. Blut-Harnstoff-Stickstoffwerte beobachtet. Es gab Fälle von akutem Nierenversagen. Diese Ereignisse wurden im Allgemeinen auf die Komplikationen einer Infektion oder auf eine Dehydrierung im Zusammenhang mit Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö zurückgeführt. Seltene Fälle einer Nierenfunktionsstörung aufgrund eines Tumorlyse-Syndroms wurden ebenfalls berichtet.

Strahlentherapie

Bei Patienten mit einer vorausgegangenen Strahlenbehandlung des Becken-/Bauchbereichs ist das Risiko einer Myelosuppression nach der Verabreichung von Irinotecanhydrochlorid erhöht. Bei der Behandlung von Patienten mit einer ausgedehnten vorangegangenen Strahlenbehandlung (z.B. Bestrahlung von >25% des Knochenmarks und innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Irinotecanhydrochlorid) ist Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann bei dieser Population notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Herzerkrankungen

Myokardiale ischämische Ereignisse wurden nach Irinotecan-Therapie überwiegend bei Patienten berichtet, die an Herzerkrankungen, anderen bekannten Risikofaktoren für Herzerkrankungen litten oder zuvor eine zytotoxische Chemotherapie erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Folglich sollten Patienten mit bekannten Risikofaktoren engmaschig überwacht werden, und Maßnahmen sollten ergriffen werden, um eine Minimierung aller modifizierbaren Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu versuchen.

Gefäßerkrankungen

In seltenen Fällen wurde Irinotecanhydrochlorid bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren zusätzlich zur neoplastischen Grunderkrankung mit thromboembolischen Ereignissen (Lungenembolie, Venenthrombose und arterielle Thromboembolie) in Zusammenhang gebracht.

Sonstiges

Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die unter Episoden von Dehydration verbunden mit Diarrhoe und/oder Erbrechen oder unter Sepsis litten.

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während der Behandlung sowie einen Monat bzw. drei Monate nach Therapieende wirksame Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Anwendung von Irinotecan mit einem starken Inhibitor (z.B. Ketoconazol) oder Induktor (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Apalutamid, Johanniskraut) von CYP3A4 kann die Metabolisierung von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Irinotecan cell pharm® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Johanniskraut: Senkung der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN-38). In einer kleinen pharmakokinetischen Studie (n = 5), in der 350 mg/m² Irinotecan gleichzeitig mit 900 mg Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) verabreicht wurde, wurde eine Senkung der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN-38) um 42% beobachtet. Johanniskraut senkt die Plasmaspiegel von SN-38. Daher darf Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotecan verabreicht werden.

Attenuierte Lebendimpfstoffe (z.B. Gelbfieber-Impfstoff): Risiko einer generalisierten Reaktion auf Impfstoffe, möglicher-

weise mit tödlichem Ausgang. Die gleichzeitige Anwendung ist während und 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie kontraindiziert. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; allerdings kann die Antwort auf solche Impfstoffe abgeschwächt sein.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit starken Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4):

Starke CYP3A4- und/oder UGT1A1-Induktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Apalutamid):

Risiko einer verminderten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid und verminderten pharmakodynamischen Wirkungen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-induzierenden Antikonvulsiva zu einer verminderten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid und verminderten pharmakodynamischen Wirkungen führt. Die Wirkungen solcher antikonvulsiven Arzneimittel spiegeln sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38G um 50% oder mehr wider. Neben der Induktion von Cytochrom P450 3A-Enzymen könnten eine verstärkte Glucuronidierung und eine verstärkte biliäre Exkretion bei der Verminderung der Exposition gegenüber Irinotecan und dessen Metaboliten eine Rolle spielen.

Zusätzlich bei Phenytoin: Risiko der Exazerbation von Krampfanfällen, die, verursacht durch zytotoxische Arzneimittel, aus der verminderten digestiver Phenytoin-Absorption resultieren,

Starke CYP3A4-Inhibitoren: (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Proteasehemmer, Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin):

Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol im Vergleich zur alleinigen Gabe von Irinotecan zu einer Abnahme der AUC von APC um 87% und einer Zunahme der AUC von SN-38 um 109% führt.

UGT1A1-Inhibitoren: (z.B. Atazanavir, Ketoconazol, Regorafenib)

Risiko einer erhöhten systemischen Exposition von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan. Dies ist zu berücksichtigen, wenn die Kombination unvermeidbar ist.

Sonstige CYP3A4-Inhibitoren: (z.B. Crizotinib, Idelalisib)

Risiko einer erhöhten Toxizität von Irinotecan, da die Metabolisierung von Irinotecan durch Crizotinib oder Idelalisib vermindert wird.

Vorsicht bei der Anwendung

Vitamin-K-Antagonisten: Erhöhtes Risiko hämorrhagischer und thrombotischer Ereignisse bei Tumorerkrankungen. Wenn Vitamin-K-Antagonisten angezeigt sind, ist eine häufigere Überwachung der INR (International Normalised Ratio) notwendig. Dies ist begründet durch die enge therapeutische

Breite der Vitamin-K-Antagonisten, durch die hohe intra-individuelle Variabilität der Blut-Thrombogenität und durch die Möglichkeit der Interaktion zwischen oralen Antikoagulantien und Chemotherapeutika gegen Krebs.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen

Immundepressiva (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus): Exzessive Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation.

Neuromuskulär blockierende Wirkstoffe: Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und neuromuskulär blockierenden Wirkstoffen kann nicht ausgeschlossen werden. Da Irinotecan Anticholinesterase-Aktivität aufweist, könnten Arzneimittel mit Anticholinesterase-Aktivität die neuromuskulär blockierenden Wirkungen von Suxamethonium verlängern und die neuromuskuläre Blockade von nicht-depolarisierenden Arzneimitteln kann antagonisiert werden.

Andere Kombinationstherapien

5-Fluorouracil/Folinsäure: Die gleichzeitige Verabreichung von Fluorouracil/Folinsäure in einem Kombinationsregime verändert die Pharmakokinetik von Irinotecan nicht.

Antineoplastische Wirkstoffe (einschließlich Flucytosin als Prodrug für 5-Fluorouracil): Nebenwirkungen von Irinotecan, wie z.B. Myelosuppression, können durch andere antineoplastische Wirkstoffe mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil verstärkt werden.

Bevacizumab: Die Ergebnisse einer diesbezüglichen Interaktionsstudie zeigten keine signifikante Wirkung von Bevacizumab auf die Pharmakokinetik von Irinotecan und dessen aktiven Metaboliten SN-38. Eine Erhöhung der Toxizität aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

In einer Studie (AVF2107g) waren die Irinotecan-Konzentrationen ähnlich bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA (125 mg/m² Irinotecan, 500mg/m² 5-FU und 20mg/m² FA, verabreicht in wiederholten 6-Wochen-Zyklen, bestehend aus wöchentlicher Behandlung für 4 Wochen, gefolgt von einem 2-Wochen-Rest) alleine oder in Kombination mit Bevacizumab erhielten. In einer Untergruppe der Patienten (ca. 30 pro Behandlungsarm) wurden die Konzentrationen von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, analysiert. Im Vergleich zu Irinotecan/5-FU/FA allein waren die Konzentrationen von SN-38 bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten, im Durchschnitt um 33% höher. Aufgrund der hohen Inter-Patienten-Variabilität und der begrenzten Stichprobe ist ungewiss, ob der beobachtete Anstieg der Plasmaspiegel von SN-38 auf Bevacizumab zurückzuführen war. Eine geringfügige Zunahme der Nebenwirkungen Durchfall und Leukopenie trat auf. Bei den Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten, wurde häufiger über eine Dosisreduktion des Irinotecan berichtet. Bei Patienten, bei denen sich unter der Kombination Bevacizumab und Irinotecan eine schwere Diarrhoe, Leukopenie oder Neutropenie entwickelt, muss die Irinotecan-

dosis, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, angepasst werden.

Cetuximab: Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer im zeugungsfähigen Alter müssen während und bis zu 1 Monat (Frauen) bzw. 3 Monaten (Männer) nach der Behandlung effektive Verhütungsmaßnahmen ergreifen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor.

Irinotecan erwies sich bei Tieren als embryotoxisch und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Bei Tieren zeigt Irinotecanhydrochlorid eine embryotoxische und teratogene Wirkung. Basierend auf den Ergebnissen der Tierstudien und dem Wirkmechanismus von Irinotecanhydrochlorid darf Irinotecan daher während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, sofern nicht unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Bei lactierenden Ratten wurde ¹⁴C Irinotecan in der Milch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan in die menschliche Muttermilch übergeht. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen bei Säuglingen darf daher während der Behandlung mit Irinotecan nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Informationen für den Menschen bezüglich des Effekts von Irinotecanhydrochlorid auf die Fertilität vor. Bei Tieren wurden Nebenwirkungen von Irinotecanhydrochlorid auf die Fertilität des Nachwuchses dokumentiert

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Irinotecan hat einen moderaten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind vor dem möglichen Auftreten von Schwindel oder Sehstörungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan auftreten können, zu warnen und darauf hinzuweisen, dass sie bei Auftreten dieser Symptome kein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

Eine umfassende Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte in Studien bei metastasierendem Kolorektalkarzinom; die Häufigkeiten sind unten angegeben. Es ist zu erwarten, dass die unerwünschten Reaktionen bei anderen Indikationen ähnlich sind wie beim Kolorektalkarzinom.

Zu den häufigsten (≥1/10), dosisbegrenzenden Nebenwirkungen von Irinotecanhydrochlorid gehören verzögerte Diarrhö (mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung) und Erkrankungen des Blutes, ein-

schließlich Neutropenie, Anämie und Thrombopenie.

Neutropenie ist eine dosisbegrenzende toxische Wirkung. Die Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ; unabhängig von einer Anwendung als Mono- oder Kombinationstherapie wurden die Tiefstwerte der Neutrophilenzahlen im Median an Tag 8 erreicht.

Ein vorübergehendes, schweres akutes cholinerges Syndrom wurde sehr häufig beobachtet. Als Hauptsymptome, die während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion mit Irinotecanhydrochlorid auftraten, wurden früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Beschwerden, wie Bauchschmerzen, Schwitzen, Miosis und vermehrter Speichelfluss beschrieben. Diese Symptome verschwanden nach der Verabreichung von Atropin (siehe Abschnitt 4.4).

MONOTHERAPIE UND ANWENDUNGS-BEOBACHTUNG

Die nachfolgend genannten Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von Irinotecanhydrochlorid zurückzuführen sind, wurden in klinischen Studien und/oder während der Anwendungsbeobachtung an 765 Patienten unter einer Monotherapie in der empfohlenen Dosierung von 350 mg/m² erhoben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Monotherapie)

Eine **schwere Diarrhö** wurde bei 20% der Patienten, die den Empfehlungen zur Behandlung der Diarrhö folgten, beobachtet. Bei 14% der auswertbaren Zyklen trat eine schwere Diarrhö auf. Der erste flüssige Stuhl trat im Median am 5. Tag nach der Infusion von Irinotecanhydrochlorid auf.

Bei etwa 10% der Patienten, die mit einem Antiemetikum behandelt wurden, kam es zu starker **Übelkeit und Erbrechen**.

Obstipation wurde bei weniger als 10% der Patienten beobachtet.

Neutropenie wurde bei 78,7% der Patienten beobachtet und war bei 22,6% schwer (Neutrophilenzahl <500 Zellen/mm³). Von den auswertbaren Zyklen wiesen 18% eine Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm³ auf, darunter 7,6% mit einer Anzahl von <500 Zellen/mm³. Eine vollständige Erholung wurde gewöhnlich bis zum 22. Tag erreicht.

Febrile Neutropenie wurde bei 6,2% der Patienten und 1,7% der Zyklen beobachtet.

Infektionen traten bei etwa 10,3% der Patienten (2,5% der Zyklen) auf, wobei diese bei etwa 5,3% der Patienten (1,1% der

Berichtete Nebenwirkungen unter Monotherapie mit Irinotecanhydrochlorid (Dosisschema 350 mg/m ² alle 3 Wochen)		
Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeitsangabe	Bevorzugter Begriff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
	Nicht bekannt	Pseudomembranöse Colitis, von denen ein Fall bakteriologisch dokumentiert wurde (<i>Clostridium difficile</i>), Sepsis, Pilzinfektionen ^a , Virusinfektionen ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie, Anämie
	Häufig	Thrombozytopenie, febrile Neutropenie
	Nicht bekannt	Periphere Thrombozytopenie mit Thrombozyten Antikörpern
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Nicht bekannt	Dehydrierung (aufgrund von Diarrhö und Erbrechen), Hypovolämie, Hypomagnesiämie, Tumorsyndrom, Hypokaliämie, Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Cholinerges Syndrom
	Nicht bekannt	Vorübergehende Sprachstörungen, in einigen Fällen wurde das Ereignis auf das während oder kurz nach der Irinotecan-Infusion beobachtete cholinerge Syndrom zurückgeführt, Parästhesie, Kopfschmerzen, Synkope
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Hypertonie (während oder nach der Infusion), Herz-Kreislaufversagen*, kardiovaskuläre Erkrankungen (Angina pectoris, Herzstillstand, Myokardinfarkt, Myokardischämie), Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypotonie, Flush, thromboembolische Ereignisse (arterielle Thrombose, Zerebralinfarkt, zerebrovaskulärer Zwischenfall, tiefe Thrombophlebitis, Beinembolie, Lungenembolie, Thrombophlebitis, Thrombose und plötzlicher Tod), periphere vaskuläre Erkrankung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankungen in Form von pulmonalen Infiltraten, Dyspnoe, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Häufig	Obstipation
	Nicht bekannt	Darmobstruktion, Ileus, Megakolon, gastrointestinale Hämorrhagien, Colitis einschließlich Typhlitis, ischämische und ulzerative Colitis, gastrointestinale Blutungen, symptomatische oder asymptomatische Erhöhung der Pankreasenzyme, intestinale Perforation, Pilze im Gastrointestinaltrakt
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Serumkreatinin erhöht, Transaminasen (AST und ALT) erhöht Bilirubin erhöht, alkalische Phosphatase erhöht
	Nicht bekannt	erhöhter GTP-Wert, Lebersteatose, Steatohepatitis, erhöhter Amylase-Wert, erhöhter Lipase-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
	Nicht bekannt	Hautreaktionen, Hautausschlag
Skelettmuskel- und Bindegewebs-erkrankungen	Nicht bekannt	Muskelkontraktionen oder Krämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Beeinträchtigung der Nierenfunktion und akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Harnwegsinfektionen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Brustschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung, Pyrexie, Astenie
	Nicht bekannt	Reaktionen an der Infusionsstelle, Schmerzen, abnormer Gang, Paravasation

^a z.B. Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, systemische Candida.

^b z.B. Herpes zoster, Influenza, Hepatitis-B-Reaktivierung, Cytomegalievirus-Colitis.

* Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die unter Episoden von Dehydratation verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen oder unter einer Sepsis litten.

Zyklen) mit einer schweren Neutropenie im Zusammenhang standen und in zwei Fällen tödlich verliefen.

Über eine **Anämie** wurde bei etwa 58,7% der Patienten (8% mit Hämoglobinwerten < 8 g/dl bzw. 0,9 % mit Hämoglobinwerten < 6,5 g/dl) berichtet.

Eine **Thrombozytopenie** (< 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 7,4% der Patienten und 1,8% der Zyklen beobachtet, wobei bei 0,9% der Patienten und 0,2% der Zyklen Thrombozytenzahlen von ≤ 50.000 Zellen/mm³ beobachtet wurden. Nahezu alle Patienten zeigten eine Erholung bis zum 22. Tag.

Akutes cholinerges Syndrom

Ein vorübergehendes, schweres akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9% der Patienten unter einer Monotherapie beobachtet.

Asthenie war bei weniger als 10% der Patienten unter einer Monotherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu Irinotecanhydrochlorid konnte nicht eindeutig belegt werden. **Pyrexie ohne eine Infektion** oder begleitende schwere Neutropenie trat bei 12% der Patienten unter einer Monotherapie auf.

Laboruntersuchungen

Bei der Monotherapie wurden vorübergehende, leichte bis mittelschwere Erhöhungen der Serumspiegel von Transaminasen bei 9,2%, alkalischer Phosphatase bei 8,1% und Bilirubin bei 1,8% der Patienten ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Ein vorübergehender, leichter bis mäßiger Anstieg des Serumkreatininspiegels wurde bei 7,3% der Patienten beobachtet.

KOMBINATIONSTHERAPIE

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecanhydrochlorid. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecanhydrochlorid durch Cetuximab beeinflusst wird oder umgekehrt. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z.B. 88% akneiforme Dermatitis). Über die Nebenwirkungen der Kombination von Irinotecanhydrochlorid mit Cetuximab siehe auch die Fachinformation von Cetuximab.

Folgende Nebenwirkungen sind bei Patienten, die mit einer Irinotecan/Capecitabin Kombinationstherapie behandelt wurden, zusätzlich oder häufiger als bei Patienten unter Capecitabin-Monotherapie beobachtet worden: **Sehr häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade:** Thrombose/Embolie; **Häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade:** Überempfindlichkeitsreaktion, myokardiale Ischämie/Myokardinfarkt; **Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4:** Febrile Neutropenie. Die vollständige Auflistung der Nebenwirkungen von Capecitabin finden Sie in der Fachinformation von Capecitabin.

Folgende Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 sind bei Patienten, die mit einer Irinotecan/Bevacizumab/Capecitabin-Kombinationstherapie behandelt wurden, zusätz-

lich oder häufiger als bei Patienten unter Capecitabin-Monotherapie beobachtet worden: Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4: Neutropenie, Thrombose/Embolie, Hypertonie und kardiale Ischämie/Herzinfarkt. Die vollständige Auflistung der Nebenwirkungen von Capecitabin und Bevacizumab finden Sie in der Fachinformation von Capecitabin bzw. Bevacizumab. Hypertonie Grad 3 war das wichtigste signifikante Risiko im Zusammenhang mit der Kombination von Bevacizumab und Irinotecanhydrochlorid/5-FU/FA als Bolus.

Darüber hinaus gab es unter diesem Behandlungsplan eine geringe Zunahme der Chemotherapie-Nebenwirkungen Diarrhö und Leukopenie mit Schweregrad 3 bis 4, verglichen mit Patienten, die Irinotecanhydrochlorid/5-FU/FA als Bolus allein erhielten. Über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab.

Irinotecanhydrochlorid wurde in Kombination mit 5-FU und FA beim metastasierenden Kolorektalkarzinom untersucht. Nebenwirkungsdaten aus klinischen Studien zeigen sehr häufig auftretende, möglicherweise oder wahrscheinlich behandlungsbedingte Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 oder 4 gemäß NCI in den MedDRA-Systemorganklassen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.

Die nachfolgend genannten Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Verabreichung von Irinotecanhydrochlorid zurückzuführen waren, wurden bei 145 Patienten berichtet, die alle zwei Wochen mit der empfohlenen Dosis von 180 mg/m² Irinotecanhydrochlorid in Kombination mit 5-FU/FA behandelt wurden.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Kombinationstherapie)

Eine **schwere Diarrhö** wurde bei 13,1% der Patienten, die den Empfehlungen zur Behandlung der Diarrhö folgten, beobachtet. Bei 3,9% der auswertbaren Zyklen trat eine schwere Diarrhö auf.

Übelkeit und Erbrechen in schwerwiegender Form wurden mit geringerer Häufigkeit (2,1% bzw. 2,8% der Patienten) beobachtet.

Obstipation wurde in Verbindung mit Irinotecanhydrochlorid und/oder Loperamid bei 3,4% der Patienten beobachtet.

Neutropenie wurde bei 82,5% der Patienten beobachtet und war bei 9,8% schwer (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³). Von den auswertbaren Zyklen wiesen 67,3% eine Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm³ auf, darunter 2,7% mit einer Anzahl von < 500 Zellen/mm³. Eine vollständige Erholung wurde gewöhnlich innerhalb von 7–8 Tagen erreicht.

Febrile Neutropenie wurde bei 3,4% der Patienten und 0,9% der Zyklen beobachtet. Infektionen traten bei etwa 2% der Patienten (0,5% der Zyklen) auf, wobei diese bei etwa 2,1% der Patienten (0,5% der Zyklen) mit einer schweren Neutropenie im Zusammenhang standen; in einem Fall mit tödlichem Verlauf.

Über eine **Anämie** wurde bei etwa 97,2% der Patienten (2,1% mit Hämoglobinwerten < 8 g/dl) berichtet.

Eine **Thrombozytopenie** (< 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 32,6% der Patienten und 21,8% der Zyklen beobachtet, wobei keine schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Zellen/mm³) auftrat.

Akutes cholinerges Syndrom

Ein vorübergehendes, schweres akutes cholinerges Syndrom wurde bei 1,4% der Patienten unter einer Kombinationstherapie beobachtet.

Berichtete Nebenwirkungen mit Irinotecanhydrochlorid in einer Kombinationstherapie (Dosisschema 180 mg/m² alle 2 Wochen)

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeitsangabe	Bevorzugter Begriff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie
	Häufig	Febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Cholinerges Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
	Häufig	Bauchschmerzen, Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Transaminasen (AST und ALT) erhöht, Bilirubin erhöht, alkalische Phosphatase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung, Asthenie
	Häufig	Pyrexie

Asthenie war bei 6,2% der Patienten unter einer Kombinationstherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu Irinotecanhydrochlorid konnte nicht eindeutig belegt werden.

Pyrexie ohne eine Infektion oder begleitende schwere Neutropenie trat bei 6,2% der Patienten unter einer Kombinationstherapie auf.

Laboruntersuchungen

Vorübergehende Serumspiegel (Grad 1 und Grad 2) entweder von SGOT, SGPT, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin wurden bei jeweils 15%, 11%, 11% bzw. 10% der Patienten ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Eine vorübergehende Erhöhung auf Grad 3 wurde bei 0%, 0%, 0% und 1% der entsprechenden Patienten beobachtet. Grad 4 wurde nicht beobachtet. In seltenen Fällen wurde über einen vorübergehenden Anstieg der Amylase und/oder Lipase berichtet.

Weiterhin wurde in seltenen Fällen über Hypokaliämie und Hyponatriämie berichtet, meistens im Zusammenhang mit dem Auftreten von Diarrhö und Erbrechen.

Dehydratation

Es wurde über Fälle von Dehydratation, gewöhnlich in Verbindung mit Diarrhö und/oder Erbrechen, berichtet. Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotension oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten beobachtet, die an Dehydratation in Verbindung mit einer Diarrhö und/oder Erbrechen litten.

Andere gastrointestinale Beschwerden

Mit einer Irinotecan-Behandlung wurden seltene Fälle von symptomatischer oder asymptomatischer Pankreatitis in Verbindung gebracht.

Leber- und Gallenerkrankungen

Mit nicht bekannter Häufigkeit wurden Fettleber und Fettleberhepatitis beobachtet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotension oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten beobachtet, die an Sepsis (siehe auch weiter unten unter: Anwendungsbeobachtung) litten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Akutes cholinerges Syndrom

Ein vorübergehendes schweres akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9% der Patienten in der Monotherapie und bei 1,4% der Patienten in der Kombinationstherapie beobachtet. Als wesentliche Symptome wurden eine früh einsetzende Diarrhö in Verbindung mit anderen Symptomen wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotension, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörung, Pupillengröße und erhöhter Speichelfluss beschrieben. Diese Symptome traten während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion von Irinotecan auf. Diese Symptome verschwinden nach Verabreichung von Atropin (siehe Abschnitt 4.4).

Leichte Reaktionen an der Einstichstelle wurden gelegentlich beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen Berichte über Überdosierungen mit Dosen vor, die bis etwa zum Zweifachen der empfohlenen therapeutischen Dosis liegen und u.U. tödlich verlaufen können. Die dabei festgestellten Nebenwirkungen waren im Wesentlichen schwere Neutropenie und schwere Diarrhö.

Behandlung

Ein Antidot gegen Irinotecan ist nicht bekannt. Die bestmögliche unterstützende Versorgung ist erforderlich, um eine Dehydratation aufgrund von Durchfall zu verhindern sowie zur Behandlung möglicher infektiöser Komplikationen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel
ATC-Code: L01XX19

Wirkmechanismus

Experimentelle Daten

Irinotecanhydrochlorid ist ein halbsynthetisches Derivat von Camptothecin. Es handelt sich um einen antineoplastischen Wirkstoff, der als spezifischer Hemmstoff der DNA-Topoisomerase I wirkt. Irinotecanhydrochlorid wird in den meisten Geweben durch die Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich in gereinigter Topoisomerase I als aktiver als Irinotecanhydrochlorid und gegenüber mehreren humanen und murinen Tumorzelllinien als zytotoxischer als Irinotecanhydrochlorid erwies. Die Hemmung der DNA-Topoisomerase I durch Irinotecanhydrochlorid oder SN-38 verursacht Einzelstrangbrüche in der DNA, welche die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Diese zytotoxische Wirkung erwies sich als zeitabhängig und S-Phase-spezifisch.

In vitro werden Irinotecanhydrochlorid und SN-38 von P-Glycoprotein (MDR) nicht signifikant erkannt, und Irinotecanhydrochlorid zeigte zytotoxische Aktivität gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien.

Weiterhin besitzt Irinotecanhydrochlorid *in vivo* eine breite Antitumorwirkung gegen murine Tumormodelle (P03 duktales Pankreas-Adenokarzinom, MA16/C-Mamma-Adenokarzinom, C38- und C51-Kolon-Adenokarzinome) sowie gegen humane Xenotransplantate (Co-4-Kolon-Adenokarzinom,

Mx-1-Mamma-Adenokarzinom, ST-15- und SC-16-Magen-Adenokarzinome). Irinotecanhydrochlorid ist auch aktiv gegen Tumore, die das P-Glycoprotein (MDR) exprimieren (Doxorubicin- und Vincristin-resistente P388 Leukämien).

Neben der Antitumoraktivität von Irinotecanhydrochlorid ist die Hemmung der Acetylcholinesterase der bedeutendste pharmakologische Effekt von Irinotecanhydrochlorid.

Klinische Daten

Kombinationstherapie: Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Kombinationstherapie mit Folsäure und 5-Fluorouracil

Es wurde eine Phase-III-Studie an 385 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt. Die Patienten erhielten eine Erstlinientherapie, verabreicht entweder alle 2 Wochen (siehe Abschnitt 4.2) oder jede Woche. Im 2-wöchigen Therapie-schemata folgte auf die Verabreichung von 180 mg/m² Irinotecanhydrochlorid einmal alle 2 Wochen am Tag 1 eine Infusion von Folsäure (200 mg/m² als 2-stündige intravenöse Infusion) und von 5-Fluorouracil (400 mg/m² als intravenöse Bolusinjektion, gefolgt von 600 mg/m² als 22-stündige intravenöse Infusion). Am Tag 2 wurden Folsäure und 5-Fluorouracil in gleicher Dosierung und nach dem gleichen Therapie-schemata verabreicht. Im wöchentlichen Therapie-schemata folgte der Verabreichung von 80 mg/m² Irinotecanhydrochlorid eine Infusion von Folsäure (500 mg/m² als 2-stündige intravenöse Infusion) und danach von 5-FU (2300 mg/m² als 24-stündige intravenöse Infusion) über 6 Wochen.

Bei der Kombinationstherapie mit den zwei oben beschriebenen Regimen wurde die Wirksamkeit von Irinotecanhydrochlorid bei 198 Patienten ausgewertet:

Siehe Tabelle auf Seite 8 oben

Im wöchentlichen Therapie-schemata war die Inzidenz einer schweren Diarrhö 44,4% bei mit Irinotecanhydrochlorid in Kombination mit 5-FU/FA behandelten Patienten und 25,6% bei mit 5-FU/FA alleine behandelten Patienten. Die Inzidenz einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) betrug 5,8% bei mit Irinotecanhydrochlorid in Kombination mit 5-FU/FA behandelten Patienten und 2,4% bei mit 5-FU/FA alleine behandelten Patienten.

Zusätzlich war die mediane Zeitspanne bis zur endgültigen Verschlechterung des Performance-Status in der Gruppe, die Irinotecanhydrochlorid in Kombination mit 5-FU/FA erhielten, signifikant länger als in der Gruppe, die 5-FU/FA allein erhielten (p = 0,046).

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC QLQC30-Fragebogens ausgewertet. Der Zeitpunkt bis zur endgültigen Verschlechterung trat in den mit Irinotecanhydrochlorid behandelten Gruppen konstant später auf. Der allgemeine Gesundheitszustand/die Lebensqualität war, obgleich nicht signifikant, in der Irinotecanhydrochlorid-Kombinationsgruppe leicht besser. Dies zeigt, dass die Wirksamkeit von Irinotecanhydrochlorid im Rahmen

	Kombiniertes Therapieschema (n = 198)		Wöchentliche Behandlung (n = 50)		Behandlung alle 2 Wochen (n = 148)	
	Irinotecan-HCl + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan-HCl + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan-HCl + 5FU/FA	5FU/FA
Ansprechrate (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-Wert	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediane Zeitspanne bis zur Progression (Monate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Wert	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Wirkungsdauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		p = 0,043		NS	
Mediane Wirkungs- und Stabilisierungsdauer (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Wert	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediane Zeitspanne bis zum Therapie-versagen (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Wert	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Mediane Überlebenszeit (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Wert	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU: 5-Fluorouracil

FA: Folinsäure

NS: Nicht signifikant

*: Gemäß Analyse der Per-Protokoll-Population

einer Kombinationstherapie erreicht werden kann, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen

Kombinationstherapie mit Bevacizumab:

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, klinischen Phase-III-Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit Irinotecanhydrochlorid/5-FU/FA als Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs untersucht (Studie AVF2107g). Die zusätzliche Verabreichung von Bevacizumab zur Kombination Irinotecanhydrochlorid/5-FU/FA führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der am Kriterium der Gesamtüberlebenszeit gemessene klinische Nutzen der Kombinationstherapie kam bei allen vorher definierten Untergruppen zur Geltung (Aufschlüsselung der Patienten nach Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisation des Primärtumors, Anzahl der betroffenen Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung). In diesem Zusammenhang ist auf die Bevacizumab-Fachinformation zu verweisen. Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie AVF2107g sind in rechts stehender Tabelle zusammengestellt.

Kombinationstherapie mit Cetuximab

EMR 62 202-013: In dieser randomisierten Studie an Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die vorher keine Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten hatten, wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecanhydrochlorid plus 5-Fluorouracil/Folinsäure-Infusionen (5-FU/FA) (599 Patienten) mit der gleichen Chemotherapie ohne Cetuximab (599 Patienten) verglichen. Der Anteil der Patienten mit Tumoren vom KRAS-Wildtyp unter den Fällen, in denen der KRAS-Status ausgewertet werden konnte, betrug 64%.

Die Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie sind in der Tabelle auf Seite 9 oben zusammengestellt.

Kombinationstherapie mit Capecitabin

Die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie (CAIRO) sprechen für die Verwendung von Capecitabin in einer Initialdosis von 1.000 mg/m² (2 Wochen lang alle 3 Wochen) in Kombination mit Irinotecanhydrochlorid als Erstlinientherapie

bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom. 820 Patienten wurden entweder zur sequenziellen Behandlung (n = 410) oder zu einer Kombinationstherapie (n = 410) randomisiert. Bei der sequenziellen Behandlung handelte es um eine Erstlinientherapie mit Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.250 mg/m²), eine Zweitlinientherapie mit Irinotecanhydrochlorid (350 mg/m² am Tag 1) und eine Drittlinientherapie als Kombination von Ca-

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotecanhydrochlorid/ 5FU/FA Placebo	Arm 2 Irinotecanhydrochlorid/ 5FU/FA Bevacizumab ^a
Fallzahl	411	402
Gesamtüberleben		
Mediane Überlebenszeit (Monate)	15,6	20,3
95% Konfidenzintervall	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard-Ratio ^b		0,660
p-Wert		0,00004
Progressionsfreies Überleben		
Mediane Dauer (Monate)	6,2	10,6
Hazard-Ratio		0,54
p-Wert		< 0,0001
Gesamtansprechrate		
Rate (%)	34,8	44,8
95% Konfidenzintervall	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-Wert		
Wirkungsdauer		
Mediane Dauer (Monate)	7,1	10,4
25.–75. Perzentile (Monate)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg alle 2 Wochen.

^b Bezogen auf den Kontrollarm.

pecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m²) mit Oxaliplatin (130 mg/m² am Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus der Erstlinientherapie mit Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m²) in Kombination mit Irinotecanhydrochlorid (250 mg/m² am Tag 1) (XELIRI) und der Zweitlinientherapie mit Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m²) und Oxaliplatin (130 mg/m² am Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in dreiwöchigen Abständen durchgeführt. Bei der Erstlinientherapie betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit in der Intent-to-Treat-Population 5,8 Monate (95% KI, 5,1–6,2 Monate) für die Capecitabin-Monotherapie und 7,8 Monate (95% CI, 7,0–8,3 Monate) für XELIRI (p = 0,0002).

Die Daten einer Zwischenauswertung einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604) sprechen für die Verwendung von Capecitabin in einer Initialdosis von 800 mg/m² (2 Wochen lang alle 3 Wochen) in Kombination mit Irinotecanhydrochlorid und Bevacizumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom. 115 Patienten wurden zu Capecitabin in Kombination mit Irinotecanhydrochlorid (XELIRI) und Bevacizumab randomisiert: Capecitabin (2 Wochen lang 2-mal täglich 800 mg/m², danach 7-tägige Therapiepause), 200 mg/m² Irinotecanhydrochlorid als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen am Tag 1 und 7,5 mg/kg Bevacizumab als 30- bis 90-minütige Infusion alle 3 Wochen am Tag 1. Insgesamt 118 Patienten wurden in eine Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab randomisiert: Capecitabin (2 Wochen lang 2-mal täglich 1.000 mg/m², danach 7-tägige Therapiepause), 130 mg/m² Oxaliplatin als 2-stündige stündige Infusion alle 3 Wochen am Tag 1 und 7,5 mg/kg Bevacizumab als 30- bis 90-minütige Infusion alle 3 Wochen am Tag 1. In der Intent-to-treat-Population betrug die progressionsfreie Überlebenszeit nach 6 Monaten 80% (XELIRI plus Bevacizumab) versus 74% (XELOX plus Bevacizumab). Die Gesamtansprechrate (vollständig oder teilweise ansprechende Patienten) betrug 45% (XELOX plus Bevacizumab) versus 47% (XELIRI plus Bevacizumab).

Monotherapie: Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

In klinischen Phase II/III-Studien mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema wurden mehr als 980 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom aufgenommen, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 5-FU nicht angesprochen hatten. Die Wirksamkeit von Irinotecanhydrochlorid wurde bei 765 Patienten mit bei Studieneintritt unter 5-FU fortschreitender Erkrankung ausgewertet.

Siehe Tabelle rechts

In Phase II-Studien, durchgeführt an 455 Patienten mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema, betrug die krankheitsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten 30% und die mediane Überlebenszeit 9 Monate. Die mediane Zeitspanne bis zur Progression betrug 18 Wochen.

Variabel/statistisch	Gesamtpopulation		KRAS-Wildtyp Population	
	Cetuximab + FOLFIRI (n = 599)	FOLFIRI (n = 599)	Cetuximab + FOLFIRI (n = 172)	FOLFIRI (n = 176)
ORR:				
% (95% KI)	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-Wert	0,0038		0,0025	
PFS				
Hazard-Ratio (95% KI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
p-Wert	0,0479		0,0167	

KI = Konfidenzintervall; FOLFIRI = Irinotecanhydrochlorid plus intravenöses 5-FU/FA; ORR = Objective Response Rate (Patienten mit komplettem Ansprechen oder teilweisem Ansprechen), PFS = Progressionsfreies Überleben

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, in denen wöchentlich eine Dosis von 125 mg/m² als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause, verabreicht wurde. In diesen Studien betrug die mediane Zeitspanne bis zum Eintreten einer Progression 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Verglichen mit dem 3-wöchentlichen Dosierungsschema wurde beim wöchentlichen Dosierungsschema bei 193 Patienten bei einer Anfangsdosierung von 125 mg/m² ein ähnliches Sicherheitsprofil beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten flüssiger Stühle war Tag 11.

Kombinationstherapie mit Cetuximab bei Patienten, die auf eine vorangegangene Irinotecanhydrochloridhaltige Chemotherapie nicht angesprochen hatten

Die Wirksamkeit einer Kombination von Cetuximab mit Irinotecanhydrochlorid wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Mit dieser Kombinationstherapie wurden insgesamt 356 Patienten behandelt, die an einem EGFR-exprimierenden, metastasiertem kolorektalem Karzinom litten und kurz davor auf eine Irinotecanhydrochlorid enthaltende Chemotherapie nicht angesprochen hatten. Die Patienten hatten einen Karnofsky-Index

von mindestens 60% (bei der Mehrzahl lag ein Karnofsky-Index von ≥80% vor).

EMR 62 202-007: In dieser randomisierten Studie wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecanhydrochlorid (218 Patienten) mit einer Cetuximab-Monotherapie (111 Patienten) verglichen.

IMCL CP02-9923: Gegenstand dieser einarmigen, offenen Studie war die Kombinationstherapie bei 138 Patienten.

Die Wirksamkeitsdaten aus diesen Studien sind nachfolgend zusammengestellt.

Siehe Tabelle auf Seite 10

Es zeigte sich, dass die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Irinotecanhydrochlorid im Hinblick auf die objektive Ansprechrate (ORR), die Krankheitskontrollrate (DCR) und die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) wirksamer war als die Monotherapie mit Cetuximab. In der randomisierten Studie konnte kein Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate nachgewiesen werden (Hazard Ratio 0,91, p = 0,48).

Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität

Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase 1A1 (UGT1A1) ist an der metabolischen Deaktivierung von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, zum inaktiven SN-38-Glucuronid (SN-38G) beteiligt. Das UGT1A1-Gen ist hoch polymorph, was zu einer Va-

	Phase III					
	Irinotecanhydrochlorid vs. unterstützende Maßnahmen			Irinotecanhydrochlorid vs. 5-FU		
	Irinotecan-HCl n = 183	Unterstützende Maßnahmen n = 90	p-Wert	Irinotecan-HCl n = 127	5FU n = 129	p-Wert
Progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten (%)	Entf.	Entf.		33,5*	26,7	p = 0,03
Überlebensrate nach 12 Monaten (%)	36,2*	13,8	p = 0,0001	44,8*	32,4	p = 0,0351
Mediane Überlebenszeit (Monate)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

Entf.: Entfällt

*: Statistisch signifikanter Unterschied

Studie	N	ORR:		DCR		PFS (Monate)		OS (Monate)	
		n (%)	95%o KI	n (%)	95%o KI	Median	95%o KI	Median	95%o KI
Cetuximab + Irinotecanhydrochlorid									
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

KI = Konfidenzintervall, DCR = Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate: Patienten, die auf die Behandlung vollständig oder teilweise angesprochen hatten oder deren Zustand mindestens 6 Wochen lang stabil blieb), ORR = Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate: Patienten, die auf die Behandlung vollständig oder teilweise ansprachen), OS = Gesamtüberlebensrate, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit

riabilität der metabolischen Kapazität der einzelnen Personen führt. Eine spezifische Variation des UGT1A1-Gens schließt einen Polymorphismus in der Promotorregion, bekannt als UGT1A1*28-Variation, ein. Diese Variation und andere angeborene Mängel bei der UGT1A1-Expression (wie das Crigler-Najjar- und Gilbert's-Syndrom) sind mit verringerter Aktivität dieser Enzyme assoziiert. Daten aus einer Metaanalyse deuten an, dass Einzelpersonen mit Crigler-Najjar-Syndrom (Typ 1 und 2) oder solche, die homozygot für UGT1A1*28-Allele sind (Gilbert's-Syndrom), ein erhöhtes Risiko hämatologischer Toxizität haben (Grad 3 und 4), wenn zuvor Irinotecanhydrochlorid in mäßigen oder hohen Dosen verabreicht wurde (> 150 mg/m²). Eine Verbindung zwischen dem UGT1A1-Genotyp und dem Auftreten von durch Irinotecanhydrochlorid induzierter Diarrhö wurde nicht nachgewiesen.

Bei Patienten, die bekanntermaßen homozygot für UGT1A1*28 sind, sollte die normale angezeigte Startdosis Irinotecanhydrochlorid verabreicht werden. Jedoch sollten auch diese Patienten hinsichtlich hämatologischer Toxizitäten überwacht werden. Bei Patienten, bei denen bei vorherigen Behandlungen hämatologische Toxizitäten auftraten, sollte eine verringerte Startdosis Irinotecanhydrochlorid in Betracht gezogen werden. Die genaue Verringerung der Startdosis bei dieser Patientenpopulation ist nicht bekannt und jede nachfolgende Dosismodifizierung sollte auf der Toleranz des Patienten gegenüber der Behandlung beruhen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Zu diesem Zeitpunkt liegen keine ausreichenden Daten vor, um auf den klinischen Nutzen des UGT1A1-Genotyps zu schlussfolgern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m² betrug die mittlere maximale Plasmakonzentration von Irinotecanhydrochlorid und SN-38 7,7 µg/ml bzw. 56 ng/ml und die mittleren Werte der Fläche unter der Kurve (AUC) 34 µg h/ml bzw. 451 ng h/ml. Bei SN-38 ist generell eine große interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter zu beobachten.

Verteilung

Die Phase-I-Studie an 60 Patienten mit einem Dosierungsregime einer 30-minütigen intravenösen Infusion von 100 bis

750 mg/m² alle 3 Wochen zeigte ein Verteilungsvolumen im *Steady-State* (V_{ss}) von 157 l/m².

In vitro betrug die Plasmaproteinbindung von Irinotecanhydrochlorid und SN-38 etwa 65% bzw. 9%.

Biotransformation

Massenbilanz- und metabolische Studien, die mit ¹⁴C-markierter Substanz durchgeführt wurden, zeigten, dass mehr als 50% einer intravenös verabreichten Irinotecanhydrochlorid-Dosis unverändert ausgeschieden werden (33% in den Faeces, hauptsächlich über die Galle, und 22% über den Urin). Auf zwei Stoffwechselwegen werden jeweils mindestens 12% einer Dosis metabolisiert:

- Durch Carboxylesterase vermittelte Hydrolyse zum aktiven SN-38-Metaboliten: SN-38 wird hauptsächlich durch Glucuronidierung und weiter durch renale und biliäre Elimination ausgeschieden (weniger als 0,5% der Irinotecan-Dosis). Wahrscheinlich wird das SN-38-Glukuronid anschließend im Darm hydrolysiert.
- Oxidation durch Cytochrom-P450 3A-Enzyme, die zur Öffnung des äußeren Piperidinrings und zur Entstehung eines Aminopentansäurederivats (APC) und eines primären Aminderivats (NPC), führt (siehe Abschnitt 4.5).

Unverändertes Irinotecanhydrochlorid ist die hauptsächlich im Plasma vorliegende Verbindung, gefolgt von APC, SN-38-Glukuronid und SN-38. Nur SN-38 besitzt eine signifikante zytotoxische Aktivität.

Elimination

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten, mit dem Dosierungsschema einer 30-minütigen intravenösen Infusion von 100 bis 750 mg/m² alle 3 Wochen, zeigte Irinotecanhydrochlorid ein zweiphasiges oder dreiphasiges Eliminationsprofil. Die mittlere Plasma-Clearance betrug 15 l/h/m². Die mittlere Halbwertszeit im Plasma betrug in der ersten Phase des dreiphasigen Modells 12 Minuten, in der zweiten Phase 2,5 Stunden und in der terminalen Phase 14,2 Stunden. SN-38 zeigte ein zweiphasiges Eliminationsprofil mit einer mittleren Halbwertszeit in der terminalen Phase von 13,8 Stunden.

Bei Patienten mit einer Bilirubinämie zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des oberen Normalwerts ist die Irinotecanhydrochlorid-Clearance um ca. 40% verringert. Bei diesen Patienten führt eine Irinotecanhydrochlorid-

Dosis von 200 mg/m² zu einer Arzneimittelexposition im Plasma, die der nach einer Dosis von 350 mg/m² bei Krebspatienten mit normalen Leberwerten beobachteten vergleichbar ist.

Linearität/Nichtlinearität

Eine populations-pharmakokinetische Analyse von Irinotecan wurde bei 148 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt, die in Phase-II-Studien mit unterschiedlichen Schemata und mit verschiedenen Dosen behandelt wurden. Die pharmakokinetischen Parameter, die mittels eines 3-Kompartiment-Modells berechnet wurden, waren denen in Phase-I-Studien beobachteten ähnlich. Alle Studien zeigten, dass die Irinotecan (CPT-11) und SN-38 Exposition proportional mit der verabreichten CPT-11-Dosis ansteigt; ihre Pharmakokinetik ist unabhängig von der Anzahl der vorausgegangenen Zyklen und dem Verabreichungsschema.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehung(en)

Die Intensität der bei Irinotecanhydrochlorid hauptsächlich anzutreffenden Toxizitäten (z.B. Leuko-/Neutropenie und Diarrhoe) hängt mit der Exposition (AUC) gegenüber der Muttersubstanz und dem Metaboliten SN38 zusammen. Signifikante Korrelationen wurden zwischen der hämatologischen Toxizität (Abnahme der weißen Blutzellen und Neutrophilen am Nadir) oder der Intensität der Diarrhoe und den AUC-Werten von sowohl Irinotecan als auch des Metaboliten SN-38 bei der Monotherapie beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine mutagene Wirkung von Irinotecanhydrochlorid und SN-38 konnte *in vitro* im Chromosomen-Aberrationstest an CHO-Zellen und *in vivo* im Mikronukleustest an Mäusen nachgewiesen werden.

Im Ames-Test war hingegen kein mutagenes Potenzial zu erkennen.

Bei Ratten, die 13 Wochen lang einmal wöchentlich mit einer Maximaldosis von 150 mg/m² behandelt wurden (das ist weniger als die Hälfte der für den Menschen empfohlenen Dosis), waren über einen Zeitraum von 91 Wochen nach Abschluss der Behandlung keine behandlungsbedingten Tumore festzustellen.

Bei Mäusen, Ratten und Hunden wurden Toxizitätsstudien nach einmaliger und mehr-

maliger Verabreichung durchgeführt. Die wichtigsten toxischen Wirkungen betrafen das lymphatische und hämatopoetische System. Bei Hunden wurde über eine verzögert einsetzende Diarrhö in Verbindung mit Atrophie und fokaler Nekrose der Darmschleimhaut berichtet. Ferner war bei Hunden eine Alopezie zu beobachten.

Der Schweregrad dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel.

Reproduktion

Irinotecanhydrochlorid war teratogen bei Ratten und Kaninchen bei Dosen unterhalb der therapeutischen humanen Dosis. Bei Ratten zeigten die Jungtiere behandelte Tiere mit externalen Abnormalitäten erniedrigte Fertilität. Dies wurde bei morphologisch normalen Jungtieren nicht beobachtet. Bei schwangeren Ratten zeigte sich erniedrigtes Plazentagewicht und beim Nachwuchs erniedrigtes fötales Überleben und eine Zunahme von abnormem Verhalten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Milchsäure
Natriumhydroxid
Sorbitol (Ph.Eur.)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Irinotecan cell pharm® ist mit 0,9%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Glucoselösung kompatibel.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung nach Herstellung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung wurde für 12 Stunden bei +15 °C bis +25 °C und für 48 Stunden unter Lichtschutz bei +2 °C bis +8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 24 Stunden bei +2 °C bis +8 °C nicht überschreiten, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6 ml und 20 ml Durchstechflaschen aus Braunglas enthalten 5 ml und 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Durchstechflaschen sind mit Brombutylgummistopfen verschlossen.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösung.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 15 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Irinotecan cell pharm® ist ein Zytostatikum. Daher sollten die lokalen Richtlinien zum sicheren Umgang und zur Entsorgung von Zytostatika befolgt werden.

Wie alle antineoplastischen Wirkstoffe muss Irinotecan cell pharm® mit Vorsicht zubereitet und gehandhabt werden. Das Tragen einer Brille, einer Maske und von Handschuhen ist erforderlich. Sollte das Irinotecan Konzentrat oder die Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser und Seife abwaschen. Sollte das Irinotecan Konzentrat oder die Infusionslösung mit den Schleimhäuten in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser abwaschen.

Zubereitung der Infusionslösung

Irinotecan cell pharm® muss unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.3).

Die benötigte Menge Irinotecan cell pharm® mit einer kalibrierten Spritze unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche entnehmen und in eine(n) 250 ml Infusionsbeutel/Infusionsflasche injizieren, der entweder 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung enthält. Anschließend durch manuelles Drehen gründlich mischen.

Die Lösung sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden, wenn Lösung und Behältnis das zulassen. Wenn in der Durchstechflasche oder nach Rekonstitution ein Niederschlag zu sehen ist, sollte das Arzneimittel den üblichen Standards für zytostatische Wirkstoffe entsprechend entsorgt werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den Krankenhausvorschriften für zytostatische Wirkstoffe und den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummer

79925.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Mai 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
03. Dezember 2014

10. Stand der Information

April 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin