Fresenius Kabi

Irinotecan Kabi 20 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irinotecan Kabi 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Das Konzentrat enthält 20 mg/ml Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O (entsprechend 17,33 mg/ml Irinotecan).
Eine Durchstechflasche mit 2 ml enthält 40 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O.
Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 100 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O.
Eine Durchstechflasche mit 15 ml enthält 300 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O.
Eine Durchstechflasche mit 25 ml enthält 500 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jeder ml enthält 45 mg Sorbitol (E420).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Das Konzentrat ist eine hellgelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

pH-Wert: 3,0 bis 3,8
Osmolarität: 250 bis 400 mosm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Irinotecan Kabi ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom:

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

Irinotecan ist in Kombination mit Cetuximab angezeigt zur Behandlung von Patienten mit epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-exprimierendem, metastasierendem kolorektalen Karzinom vom RAS-Wildtyp, deren metastasierende Erkrankung nicht vorbehandelt ist, oder nach Versagen einer Irinotecan einschließenden zytotoxischen Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab ist angezeigt zur First-line-Behandlung bei Patienten mit metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums.

Irinotecan ist in Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab angezeigt als First-line-Behandlung bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Nur für Erwachsene. Irinotecan Kabi Infusionslösung wird in eine periphere oder zentrale Vene infundiert.

Empfohlene Dosierung:

Als Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten):
Die empfohlene Dosierung von Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O beträgt 350 mg/m², verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 90 Minuten alle drei Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Als Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten):
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FA) wurden anhand des folgenden Schemas beurteilt (siehe Abschnitt 5.1)

- Irinotecan plus 5-FU/FA im zweiwöchentlichen Schema.

Die empfohlene Dosis von Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O beträgt 180 mg/m², verabreicht einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 90 Minuten, gefolgt von einer Infusion mit Folinsäure und 5-Fluorouracil.

Zur Dosierung und Art der Anwendung einer begleitenden Therapie mit Cetuximab wird auf die Zusammenfassung der Merkmale dieses Arzneimittels verwiesen.

In der Regel wird die gleiche Irinotecan-Dosis verwendet, die in den letzten Zyklen des vorangegangenen Irinotecan-haltigen Regimes verabreicht wurde. Irinotecan darf nicht früher als 1 Stunde nach dem Ende der Cetuximab-Infusion verabreicht werden.

Zur Dosierung und Art der Verabreichung von Bevacizumab wird auf die Zusammenfassung der Merkmale dieses Arzneimittels verwiesen.

Zur Dosierung und Art der Anwendung in Kombination mit Capecitabin, siehe bitte Abschnitt 5.1 und die zutreffenden Abschnitte in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Capecitabin.

Dosisanpassungen:

Irinotecan darf erst nach angemessener Erholung von allen Nebenwirkungen auf Grad 0 oder 1 der Allgemeinen Toxizitätskriterien des NCI (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) und nach vollständigem Abklingen einer behandlungsbedingten Diarrhö verabreicht werden.

Zu Beginn einer nachfolgenden Infusionsbehandlung muss die Dosierung von Irinotecan – und gegebenenfalls von 5-FU – dem höchsten Grad bei der vorausgegangenen Infusion beobachteter Nebenwirkungen entsprechend verringert werden. Die Behandlung muss um 1 bis 2 Wochen verschoben werden, um die Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Bei Auftreten der folgenden Nebenwirkungen ist eine Dosisreduktion von 15 bis 20 % für Irinotecan und/oder gegebenenfalls 5-FU erforderlich:

- hämatologische Toxizität [Neutropenie Grad 4, febrile Neutropenie (Neutropenie Grad 3 – 4 und Fieber Grad 2 – 4), Thrombozytopenie und Leukopenie (Grad 4)],
- nicht-hämatologische Toxizität (Grad 3 – 4).

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

In Kombination mit Capecitabin wird für Patienten von 65 Jahren und älter eine Reduktion der Startdosis von Capecitabin auf 800 mg/m² zweimal täglich entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Capecitabin empfohlen. Es wird auch auf die Empfehlungen zur Dosismodifikation für Kombinationsschemata in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Capecitabin verwiesen.

Behandlungsdauer:
Die Behandlung mit Irinotecan sollte fortgesetzt werden, bis eine objektive Progression der Erkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftreten.

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion
Als Monotherapie: Die Anfangsdosis von Irinotecan richtet sich bei Patienten mit einem Performance-Status ≤ 2 nach dem Bilirubinspiegel im Blut [bis zum 3fachen des oberen Normalwerts (ULN)]. Bei 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 Hepatotoxizität erhöht.
Daher ist bei dieser Patientengruppe eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchzuführen.

- Bei Patienten mit einem Bilirubinwert bis zum 1,5fachen ULN beträgt die empfohlene Dosierung von Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O 350 mg/m².
- Bei Patienten mit einem Bilirubinwert vom 1,5- bis 3fachen des ULN beträgt die empfohlene Dosierung von Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O 200 mg/m².
- Patienten mit einem Bilirubinwert über dem 3fachen des ULN dürfen nicht mit Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Zu Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion, die mit Irinotecan in Kombinationstherapie behandelt wurden, liegen keine Daten vor.

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

Ältere Patienten
Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Studien bei älteren Patienten durchgeführt. Aufgrund des häufigeren Vorkommens reduzierter biologischer Funktionen muss die Dosis in dieser Population jedoch sorgfältig bestimmt werden. Diese Population erfordert intensivere Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Es sind Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels zu ergreifen. Hinweise zur Verdünnung dieses Arzneimittels vor Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Chronisch entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4)
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4. und 4.6)
- Bilirubinwert über dem 3fachen des oberen Limits des Normalbereiches (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Knochenmarkdepression
- WHO-Performance-Status > 2
- Gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5)
- Attenuierte Lebendimpfstoffe (siehe Abschnitt 4.5)

Zu zusätzlichen Gegenanzeigen von Cetuximab oder Bevacizumab oder Capecitabin wird auf die Zusammenfassung der Merkmale dieser Arzneimittel verwiesen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Irinotecan ist auf 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 Häufigkeit von Nebenwirkungen wird Irinotecan nur in den folgenden Fällen verschrieben, nachdem die erwarteten Vorteile gegenüber den möglichen therapeutischen Risiken abgewogen wurden:

- Patienten mit einem Risikofaktor, insbesondere jene mit einem WHO-Performance-Status = 2.
- In den sehr seltenen Fällen, in denen es unwahrscheinlich ist, dass die Patienten die Empfehlungen zur Behandlung der Nebenwirkungen einhalten (Notwendigkeit einer sofortigen und anhaltenden antidiarrhoischen Behandlung in Kombination mit hoher Flüssigkeitsaufnahme bei Eintritt der verzögerten Diarrhö). Für solche Patienten wird strenge Überwachung im Krankenhaus 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 aufweisen, das wöchentliche Dosierungsschema in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5).

Verzögert einsetzende Diarrhö

Die Patienten müssen über das Risiko einer verzögert einsetzenden Diarrhö in Kenntnis gesetzt werden, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan und jederzeit vor dem nächsten Behandlungszyklus auftreten kann.
In der Monotherapie war die mediane Zeit bis zum Eintritt des ersten wässrigen Stuhls Tag 5 nach der Infusion von Irinotecan. Die Patienten müssen Ihren Arzt schnell darüber informieren und sofort mit der entsprechenden Therapie beginnen.

Patienten mit erhöhtem Diarrhörisiko sind jene, die vorhergehend eine Bestrahlung des Bauch-/Beckenraums erhalten haben, jene mit einer Hyperleukozytose vor Behandlungsbeginn, Patienten mit Performance-Status ≥ 2 und Frauen. Wenn die Diarrhö nicht ordnungsgemäß behandelt wird, kann sie lebensbedrohlich sein, insbesondere wenn der Patient zugleich neutropenisch ist.

Sobald der erste wässrige Stuhl auftritt, sollte der Patient mit dem Trinken großer Mengen elektrolythaltiger Getränke beginnen und eine geeignete antidiarrhoische Behandlung muss sofort eingeleitet werden. Diese antidiarrhoische Behandlung wird durch die Abteilung, in der Irinotecan verabreicht wurde, verordnet. Die Patienten sollten die verordneten Arzneimittel direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, damit sie die Diarrhö behandeln können, sobald diese auftritt. Außerdem müssen Sie Ihren Arzt oder die Abteilung, die Irinotecan verabreicht, informieren, wenn eine Diarrhö auftritt.

Die gegenwärtig empfohlene antidiarrhoische Behandlung besteht aus hohen Dosen Loperamid (4 mg bei der ersten Einnahme und danach 2 mg alle 2 Stunden). Diese Therapie muss für 12 Stunden nach dem letzten wässrigen Stuhl fortgesetzt und darf nicht abgeändert werden.
Aufgrund des Risikos eines paralytischen Ileus darf Loperamid in diesen Dosen auf keinen Fall länger als 48 Stunden hintereinander verabreicht werden, jedoch auch nicht weniger als 12 Stunden.

Zusätzlich zur antidiarrhoischen Behandlung muss prophylaktisch ein Breitbandantibiotikum gegeben werden, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500/mm³) verbunden ist.

Zusätzlich zur Antibiotikabehandlung wird in den folgenden Fällen eine Krankenhausaufnahme zur Behandlung der Diarrhö empfohlen:

- Diarrhö verbunden mit Fieber;
- schwere Diarrhö (die eine intravenöse Hydratation erfordert);
- Diarrhö, die mehr als 48 Stunden nach Einleitung der hoch dosierten Loperamid-Behandlung fortbesteht.

Loperamid darf nicht prophylaktisch verabreicht werden, auch nicht bei Patienten, die in vorherigen Behandlungszyklen eine verzögert einsetzende Diarrhö hatten.

Bei Patienten mit schwerer Diarrhö wird eine Dosissenkung für die nachfolgenden Behandlungszyklen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Hämatologie

In klinischen Studien war bei Patienten, die zuvor eine Bestrahlung des Beckens/Bauchraums erhalten hatten, die Häufigkeit einer NCI-CTC-Neutropenie 3. und 4. Grades signifikant höher als bei denen, die keine solche Bestrahlung erhalten hatten. Patienten mit Ausgangswerten des Bilirubinspiegels von 1,0 mg/dl oder mehr hatten ebenfalls eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit, im ersten Zyklus eine Neutropenie 3. oder 4. Grades zu entwickeln, als solche mit Bilirubinspiegeln unter 1,0 mg/dl.

Während der Irinotecan-Behandlung werden wöchentliche Kontrollen des kompletten Blutbildes empfohlen. Patienten müssen sich des Risikos einer Neutropenie und der Bedeutung von Fieber bewusst sein. Eine febrile Neutropenie (Temperatur > 38 °C und Neutrophilenzahl ≤ 1 000/mm³) muss dringend im Krankenhaus mit intravenös verabreichten Breitbandantibiotika behandelt werden.

Bei Patienten mit schweren hämatologischen Ereignissen wird für nachfolgende Verabreichungen eine Dosissenkung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen und hämatologische Toxizität bei Patienten mit schwerer Diarrhö. Deshalb ist bei diesen Patienten die Erstellung eines großen Blutbilds angezeigt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Zu Behandlungsbeginn sowie vor jedem Zyklus sollte die Leberfunktion überprüft werden.

Aufgrund der Verminderung der Irinotecan-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) und folglich eines erhöhten Hämatotoxizitätsrisikos ist bei Patienten mit einem Bilirubinspiegel zwischen dem 1,5- und 3fachen des ULN wöchentlich das große Blutbild zu überwachen. Für Patienten mit einem Bilirubinspiegel von mehr als dem 3fachen des ULN siehe Abschnitt 4.3.

Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität

Patienten, die schlechte UGT1A1-Metabolisierer sind, wie z. B. Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom (z. B. homozygot für UGT1A1*28 oder *6 Varianten), haben ein erhöhtes Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö nach Irinotecan-Behandlung. Das Risiko steigt mit der Irinotecan-Dosis.

Obwohl eine genaue Dosisreduktion der Anfangsdosis nicht festgelegt wurde, sollte, bei Patienten, die schlechte UGT1A1-Metabolisierer sind, eine reduzierte Irinotecan-Anfangsdosis in Erwägung gezogen werden, speziell bei Patienten die Dosen von > 180 mg/m² verabreicht bekommen oder bei geschwächten Patienten. Für die Dosierungsempfehlungen in dieser Patientenpopulation sind die gültigen klinischen Leitlinien zu berücksichtigen. Weitere Dosen können, auf Basis der individuellen Toleranz des Patienten gegenüber der Behandlung, erhöht werden.

Eine UGT1A1-Genotypisierung kann herangezogen werden, um Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö zu identifizieren, jedoch ist der klinische Nutzen einer Genotypisierung vor Behandlung ungewiss, da ein UGT1A1-Polymorphismus nicht alle in Zusammenhang mit einer Irinotecan-Behandlung be-

obachteten Toxizitäten erklärt (siehe Abschnitt 5.2).

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 Diarrhö müssen so schnell wie möglich zur Behandlung in ein Krankenhaus eingewiesen werden.

Akutes cholinerges Syndrom
Wenn ein akutes cholinerges Syndrom eintritt (definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Anzeichen und Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Miosis und Salivation), muss Atropinsulfat (0,25 mg subkutan) verabreicht werden, sofern nicht klinisch kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Symptome können während oder kurz nach Infusion von Irinotecan beobachtet werden, stehen offenbar im Zusammenhang mit der Anticholinesterase-Aktivität der Irinotecan-Muttersubstanz, und es ist zu erwarten, dass sie bei höheren Irinotecan-Dosen häufiger auftreten.

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

Erkrankungen der Atemwege
Eine interstitielle Lungenerkrankung, die sich in Form von Lungeninfiltration darstellt, tritt während der Behandlung mit Irinotecan gelegentlich auf. Eine interstitielle Lungenerkrankung kann letal sein. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung von pneumotoxischen Arzneimitteln, Strahlentherapie und koloniestimulierenden Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während der Behandlung mit Irinotecan genau auf respiratorische Symptome überwacht werden.

Extravasation
Obwohl Irinotecan keine nekrotisierende Wirkung besitzt, sollte darauf geachtet werden Extravasation zu vermeiden und die Infusionsstelle sollte auf Anzeichen von Entzündungen überwacht werden. Sollte eine Extravasation auftreten, wird das Spülen der Infusionsstelle und die Anwendung von Eis empfohlen.

Ältere Patienten
Aufgrund der bei älteren Patienten höheren Frequenz eingeschränkter biologischer Funktionen, insbesondere der Leberfunktion, muss die Auswahl der Dosis von Irinotecan in dieser Population mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Chronisch-entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss
Bis zur Beseitigung des Darmverschlusses dürfen diese Patienten nicht mit Irinotecan behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktion
Es wurden Zunahmen des Serumkreatinin oder Blut-Harnstoff-Stickstoffs beobachtet. Es gab Fälle von akutem Nierenversagen. Zugeschrieben wurden diese Ereignisse im Allgemeinen Komplikationen bei Infektionen oder einer Dehydratation im Zusammenhang mit Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall. Auch seltene Fälle von Nierenfunktionsstörung aufgrund eines Tumorlyse-Syndroms wurden berichtet.

Strahlentherapie
Bei Patienten, die zuvor eine Becken-/Bauchraum-Bestrahlung erhalten hatten, besteht nach Gabe von Irinotecan ein erhöhtes Risiko einer Myelosuppression. Die Ärzte sollten Patienten mit vorheriger ausgedehnter Bestrahlung (z. B. Bestrahlung von > 25 % des Knochenmarks und innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Irinotecan) mit Vorsicht behandeln. Bei dieser Population kann eine Dosisanpassung notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2).

Herzerkrankungen
Vor allem bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung, weiteren bekannten Risiken für Herzkrankheiten oder vorausgegangener zytotoxischer Chemotherapie wurden myokardiale ischämische Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit bekannten Risikofaktoren sind folglich engmaschig zu überwachen, um alle beeinflussbaren Risikofaktoren zu minimieren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie).

Gefäßerkrankungen
Bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zusätzlich zur zugrunde liegenden Neoplasie wurde Irinotecan selten mit thromboembolischen Ereignissen (Lungenembolie, Venenthrombose und arterielle Thromboembolie) in Verbindung gebracht.

Sonstiges
Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, bei denen Episoden von Dehydratation verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen oder Sepsis auftraten.

Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter/Männern:
Aufgrund des Potenzials für Genotoxizität wird weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter empfohlen, während der Behandlung und für 6 Monate nach der letzten Irinotecan-Dosis eine hochwirksame Empfängnisverhütung anzuwenden.
Aufgrund des Potenzials für Genotoxizität wird männlichen Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter empfohlen, während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Irinotecan-Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Stillen
Aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen bei gestillten Säuglingen sollte das Stillen während der Dauer der Therapie mit Irinotecan unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit einem starken Inhibitor (z. B. Ketoconazol) oder Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Apalutamid) von CYP3A4 kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält 45 mg Sorbitol pro ml Konzentrat.
Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Bei Babys und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese hinsichtlich der HFI-Symptome zu erheben.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, 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 den 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, möglicherweise 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 spiegelt 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 digestiven 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.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen

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

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.

Sonstige Kombinationen

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

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.

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

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung
Aufgrund des Potenzials für Genotoxizität wird weiblichen Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter geraten, während der Behandlung und für 6 Monate nach der letzten Irinotecan-Dosis eine hochwirksame Empfängnisverhütung zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des Potenzials für Genotoxizität wird männlichen Patienten mit weiblichen Partnern im fortpflanzungsfähigen Alter geraten, während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Irinotecan-Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft
Es liegen begrenzte Daten über die Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor. Bei Tieren zeigt Irinotecan eine embryotoxische und teratogene Wirkung (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf den Ergebnissen der Tierstudien und dem Wirkmechanismus von Irinotecan darf Irinotecan daher während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, sofern nicht unbedingt erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten erst dann mit Irinotecan behandelt werden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen ist. Eine Schwangerschaft sollte vermieden werden, wenn einer der beiden Partner Irinotecan erhält.

Stillzeit
Die verfügbaren Daten sind begrenzt, deuten aber darauf hin, dass Irinotecan und sein Metabolit in die Muttermilch übergehen. Folglich besteht ein Nebenwirkungspotenzial für gestillte Kinder. Das Stillen ist deshalb für die Dauer der Irinotecan-Behandlung zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Fertilität
Für den Menschen liegen keine Daten über die Wirkung von Irinotecan auf die Fertilität vor. Bei Tieren wurden nachteilige Wirkungen von Irinotecan auf die Fertilität der Nachkommen dokumentiert (siehe Abschnitt 5.3).
Vor Beginn der Einnahme von Irinotecan sollten die Patienten über die Erhaltung der Keimzellen beraten werden.

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. Patienten müssen vor der Möglichkeit von Schwindelgefühl oder Sehstörungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan auftreten können, gewarnt und angewiesen werden, beim Auftreten dieser Symptome keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

KLINISCHE STUDIEN
Informationen zu Nebenwirkungen entstammen in hohem Maße Studien bei metastasiertem Kolorektalkarzinom; die Häufigkeiten sind unten angegeben. Es ist davon auszugehen, dass die Nebenwirkungen bei anderen Indikationen ähnlich denen bei Kolorektalkarzinom sind.

Die häufigsten (≥ 1/10) dosislimitierenden Nebenwirkungen von Irinotecan sind verzögert einsetzende Diarrhö (mehr als 24 Stunden nach Verabreichung) und Störungen des Blutsystems, einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

Neutropenie ist ein dosislimitierender toxischer Effekt. Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ; die mediane Dauer bis zum Nadir betrug 8 Tage, egal ob bei Anwendung als Monotherapie oder als Kombinationstherapie.

Sehr häufig wurde ein schweres transientes akutes cholinerges Syndrom beobachtet.

Die Hauptsymptome wurden definiert als frühe Diarrhö und verschiedene andere Symptome wie Abdominalschmerz, Schwitzen, Myosis und vermehrter Speichelfluss, die während der Infusion von Irinotecan oder innerhalb der ersten 24 Stunden danach auftraten. Diese Symptome verschwinden nach Gabe von Atropin (siehe Abschnitt 4.4).

MONOTHERAPIE
Die folgenden Nebenwirkungen, für die ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Gabe von Irinotecan gesehen wird, wurden von 765 Patienten bei der empfohlenen Dosis von 350 mg/m^2 in der Monotherapie berichtet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000) und sehr selten (< 1/10 000).

Siehe oben stehende Tabelle auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Monotherapie)

Schwere Diarrhö wurde bei 20 % der Patienten, die den Empfehlungen für den Umgang mit Diarrhö Folge leisteten, beobachtet. In 14 % der auswertbaren Zyklen trat schwere Diarrhö auf. Im Median erfolgte das Einsetzen des ersten flüssigen

Nebenwirkungen, berichtet unter Irinotecan-Monotherapie (350 mg/m² alle 3 Wochen)		
Systemorganklasse gemäß MedDRA	**Häufigkeitsangabe**	**Bevorzugter Begriff**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie
	Sehr häufig	Anämie
	Häufig	Thrombozytopenie
	Häufig	febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	cholinerges Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö
	Sehr häufig	Erbrechen
	Sehr häufig	Übelkeit
	Sehr häufig	Bauchschmerzen
	Häufig	Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung
	Sehr häufig	Pyrexie
	Sehr häufig	Asthenie
Untersuchungen	Häufig	Serumkreatinin erhöht
	Häufig	Transaminasen (ALT und AST) erhöht
	Häufig	Bilirubin im Blut erhöht
	Häufig	alkalische Phosphatase im Serum erhöht

Stuhls an Tag 5 nach der Infusion von Irinotecan.

Übelkeit und Erbrechen waren bei etwa 10 % der Patienten, die mit Antiemetika behandelt wurden, schwerwiegend.

Obstipation wurde bei weniger als 10 % der Patienten beobachtet.

Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % schwer (Neutrophile < 500 Zellen/mm³). In den auswertbaren Zyklen traten in 18 % Neutrophilenzahlen unter 1 000 Zellen/mm³ auf, darunter 7,6 % mit Neutrophilenzahlen unter 500 Zellen/mm³. An Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

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

Infektionen traten bei etwa 10,3 % der Patienten auf (2,5 % der Zyklen). Sie standen bei etwa 5,3 % der Patienten (1,1 % der Zyklen) im Zusammenhang mit schwerer Neutropenie, in 2 Fällen nahmen sie einen tödlichen Ausgang.

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

Thrombozytopenie (< 100 000 Zellen/mm³) wurde bei 7,4 % der Patienten und 1,8 % der Zyklen beobachtet. Dabei wiesen 0,9 % der Patienten in 0,2 % der Zyklen Thrombozytenzahlen ≤ 50 000 Zellen/mm³ auf. Fast alle Patienten zeigten an Tag 22 eine Erholung.

Akutes cholinerges Syndrom
Ein vorübergehendes schweres akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der Patienten in der Monotherapie beobachtet.

Asthenie war bei weniger als 10 % der Patienten in der Monotherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang mit Irinotecan konnte nicht klar belegt werden.

Pyrexie ohne Infektionen oder begleitende schwere Neutropenie trat bei 12 % der Patienten in der Monotherapie auf.

Laboruntersuchungen
Vorübergehendes, leichtes bis mittelschweres Ansteigen der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins wurde bei 9,2 % bzw. 8,1 % und 1,8 % der Patienten in der Monotherapie ohne progrediente Lebermetastasen beobachtet.

Vorübergehendes und mildes bis mäßiges Ansteigen des Serum-Kreatininspiegels wurde bei 7,3 % der Patienten beobachtet.

KOMBINATIONSTHERAPIE

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z. B. 88 % akneforme Dermatitis). Über die Nebenwirkungen der Kombination von Irinotecan mit Cetuximab informieren Sie sich bitte auch in den jeweiligen Fachinformationen.

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: Überempfindlichkeit, myokardiale Ischämie/Herzinfarkt.
Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4: febrile Neutropenie.
Zur vollständigen Information über die Nebenwirkungen von Capecitabin informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Capecitabin.

Folgende Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 sind bei Patienten, die mit einer Irinotecan/Bevacizumab/Capecitabin-Kombinationstherapie behandelt wurden, zusätzlich oder häufiger als bei Patienten unter Capecitabin-Monotherapie beobachtet worden:
Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4: Neutropenie, Thrombose/Embolie, Hypertonie und myokardiale Ischämie/Herzinfarkt. Zur vollständigen Information über die Nebenwirkungen von Capecitabin und Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der jeweiligen Fachinformation von Capecitabin und Bevacizumab.

Hypertonie mit Schweregrad 3 war das hauptsächliche signifikante Risiko im Zusammenhang mit der Kombination von Bevacizumab und Irinotecan/5-FU/FA als Bolus. Zusätzlich gab es unter diesem Behandlungsplan einen geringen Anstieg der Chemotherapie-Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 von Diarrhö und Leukopenie verglichen mit Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA als Bolus allein erhielten. Weitere Informationen über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab entnehmen Sie bitte der Fachinformation von Bevacizumab.

Irinotecan wurde in Kombination mit 5-FU und FA bei metastasiertem Kolorektalkrebs untersucht.

Sicherheitsdaten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien zeigen sehr häufig beobachtete NCI der Grade 3 oder 4, möglicherweise oder wahrscheinlich zusammenhängende Nebenwirkungen des Blutes und Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.

Die folgenden Nebenwirkungen, welche möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von Irinotecan zurückzuführen sind, wurden bei 145 Patienten berichtet, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA alle 2 Wochen mit der empfohlenen Dosierung von 180 mg/m² Körperoberfläche (KO) behandelt wurden.

Siehe oben stehende Tabelle auf Seite 6

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Kombinationstherapie)

Schwere Diarrhö wurde bei 13,1 % der Patienten, die den Empfehlungen für den Umgang mit Diarrhö Folge leisteten, beobachtet. In 3,9 % der auswertbaren Zyklen trat schwere Diarrhö auf.

Nebenwirkungen, berichtet unter Irinotecan-Kombinationstherapie (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
	Sehr häufig	Neutropenie
	Sehr häufig	Anämie
	Häufig	febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	cholinerges Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö
	Sehr häufig	Erbrechen
	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Bauchschmerzen
	Häufig	Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung
	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Pyrexie
Untersuchungen	Sehr häufig	Transaminasen (ALT und AST) erhöht
	Sehr häufig	Bilirubin im Blut erhöht
	Sehr häufig	alkalische Phosphatase im Serum erhöht

Es wurde eine geringere Häufigkeit von schwerer **Übelkeit** (2,1 %) **und Erbrechen** (2,8 %) bei den Patienten beobachtet.

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

Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % der Patienten schwer (Neutrophile < 500 Zellen/mm³). In den auswertbaren Zyklen traten in 67,3 % Neutrophilenzahlen unter 1 000 Zellen/mm³ auf, darunter 2,7 % mit Neutrophilenzahlen unter 500 Zellen/mm³. Innerhalb von 7 bis 8 Tagen war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

Febrile Neutropenie wurde bei 3,4 % der Patienten und bei 0,9 % der Zyklen beobachtet.

Infektionen traten bei etwa 2 % der Patienten auf (0,5 % der Zyklen). Sie standen bei etwa 2,1 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) im Zusammenhang mit schwerer Neutropenie, in einem Fall mit tödlichem Ausgang.

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

Thrombozytopenie (< 100 000 Zellen/mm³) wurde bei 32,6 % der Patienten und 21,8 % der Zyklen beobachtet. Es wurden keine schweren Thrombozytopenien (< 50 000 Zellen/mm³) beobachtet.

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

Asthenie war bei 6,2 % der Patienten in der Kombinationstherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu Irinotecan konnte nicht klar belegt werden.

Pyrexie ohne Infektionen oder begleitende schwere Neutropenie trat bei 6,2 % der Patienten in der Kombinationstherapie auf.

Laboruntersuchungen
Vorübergehende Serumspiegel (Grad 1 und 2) entweder von SGPT, SGOT, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei fehlenden progredienten Lebermetastasen wurde bei 15 %, 11 %, 11 % bzw. 10 % der Patienten beobachtet. Vorübergehende Grade 3 wurden bei 0 %, 0 %, 0 % bzw. 1 % der Patienten beobachtet. Kein Grad 4 wurde beobachtet.

Anstiege von Amylase und/oder Lipase wurden sehr selten berichtet.

Seltene Fälle von Hypokaliämie und Hyponatriämie wurden zumeist in Verbindung mit Diarrhö und Erbrechen berichtet.

WEITERE NEBENWIRKUNGEN BERICHTET IN KLINISCHEN STUDIEN MIT WÖCHENTLICHEM IRINOTECAN-REGIME

Die folgenden zusätzlichen arzneimittelbezogenen Ereignisse wurden in klinischen Studien mit Irinotecan berichtet: Schmerz, Sepsis, anorektale Störung, gastrointestinale Candida-Infektion, Hypomagnesiämie, Hautausschlag, Zeichen auf der Haut, Gangstörung, Konfusion, Kopfschmerz, Synkope, Hitzewallung, Bradykardie, Harnwegsinfektion, Brustschmerzen, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Extravasation, Tumorlyse-Syndrom, kardiovaskuläre Störungen (Angina pectoris, Herzstillstand, Myokardinfarkt, Myokardischämie, periphere Gefäßstörung, Gefäßstörung), thrombembolische Ereignisse (arterielle Thrombose, zerebraler Infarkt, zerebrovaskulärer Insult, tiefe Venenthrombose, periphere Embolie, Lungenembolie, Thrombophlebitis, Thrombose und plötzlicher Tod) (siehe Abschnitt 4.4).

ERFAHRUNGEN NACH MARKTEINFÜHRUNG

Die Häufigkeiten der Erfahrungen nach Markteinführung sind nicht bekannt (können aus den verfügbaren Daten nicht bestimmt werden).

Siehe unten stehende Tabelle

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

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Bevorzugter Begriff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	• pseudomembranöse Kolitis, von denen eine als bakteriell bedingt dokumentiert wurde (*Clostridium difficile*) • Sepsis • Pilzinfektionen* • Virusinfektionen†
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	• Thrombozytopenie mit Anti-Thrombozyten-Antikörpern
Erkrankungen des Immunsystems	• Hypersensitivität • anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	• Dehydratation (aufgrund von Diarrhö und Erbrechen) • Hypovolämie
Erkrankungen des Nervensystems	• Sprachstörungen generell transienter Natur, in einigen Fällen war das Ereignis verbunden mit dem cholinergen Syndrom, beobachtet während und kurz nach Infusion von Irinotecan • Parästhesie • unfreiwillige Muskelkontraktionen
Herzerkrankungen	• Hypertonie (während und nach Infusion) • Herz-Kreislauf-Versagen‡
Gefäßerkrankungen	• Hypotonie‡

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Bevorzugter Begriff
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	• Interstitielle Lungenerkrankung, die sich als Lungeninfiltrate zeigt, kommt gelegentlich bei Irinotecan-Therapie vor. Frühe Effekte wie Dyspnoe wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4). • Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.4) • Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	• intestinale Verstopfung • Ileus: Fälle von Ileus ohne vorhergehende Kolitis wurden berichtet • Megakolon • gastrointestinale Hämorrhagie • Kolitis; in einigen Fällen erschwert durch Ulzeration, Blutung, Ileus oder Infektion • Typhlitis • ischämische Kolitis • Colitis ulcerosa • symptomatisch oder asymptomatisch erhöhte Pankreasenzyme • intestinale Perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	• Steatohepatitis • Hepatische Steatose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	• Hautreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	• Krämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	• Nierenfunktionsstörung und akutes Nierenversagen generell bei Patienten mit Infektionen und/oder reduziertem Volumen aufgrund schwerer gastrointestinaler Toxizität‡ • Niereninsuffizienz‡
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	• Reaktionen an der Infusionsstelle
Untersuchungen	• Amylase erhöht • Lipase erhöht • Hypokaliämie • Hyponatriämie meistens verbunden mit Diarrhö und Erbrechen • Transaminasen erhöht (z. B. AST und ALT) bei fehlenden progredienten Lebermetastasen wurde sehr selten berichtet

* z. B. Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, systemische Candidiasis.
† z. B. Herpes Zoster, Influenza, Hepatitis-B-Reaktivierung, Cytomegalovirus-Colitis.
‡ Seltene Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten beobachtet, die Episoden von Dehydrierung, verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen, oder Sepsis entwickelten.

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. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

4.9 Überdosierung

Symptome
Es gab Berichte von Überdosierung mit Dosen bis etwa zum Doppelten der empfohlenen therapeutischen Dosis, die letal sein kann. Die signifikantesten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren schwere Neutropenie und schwerer Durchfall.

Behandlung
Es gibt kein bekanntes Antidot für Irinotecan. Maximale unterstützende Maßnahmen zur Vermeidung von Dehydratation aufgrund von Diarrhö und zur Behandlung infektiöser Komplikationen sollten eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatischer Topoisomerase I-Inhibitor
ATC-Code: L01CE02

Wirkmechanismus

Experimentelle Daten

Irinotecan ist ein semisynthetisches Derivat von Camptothecin. Dieser antineoplastische Wirkstoff agiert als spezifischer Inhibitor der DNA-Topoisomerase-I. In den meisten Geweben wird es durch Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich in gereinigter Topoisomerase-I als aktiver als Irinotecan und als zytotoxischer als Irinotecan gegen verschiedene Arten muriner und menschlicher Tumorzelllinien erwies. Die Inhibition der DNA-Topoisomerase-I durch Irinotecan oder SN-38 verursacht DNA-Einzelstrangbrüche, die die DNA-Replikationsgabel blockieren und für die zytotoxische Wirkung verantwortlich sind. Diese zytotoxische Wirkung hat sich als zeitabhängig spezifisch für die S-Phase erwiesen.

Irinotecan und SN-38 wurden *in vitro* durch das P-Glykoprotein (MDR) nicht signifikant erkannt und zeigten zytotoxische Wirkungen gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien.

Ferner hat Irinotecan *in-vivo* eine breite antitumorale Wirkung in murinen Tumormodellen (P03 Adenokarzinom des Ductus pancraticus, MA 16/C Adenokarzinom der Mamma, C38 und C51 Adenokarzinome des Kolons) und gegen humane Xenotransplantate (Co-4 Adenokarzinom des Kolons, Mx-1 Adenokarzinom der Mamma, ST-15 und SC-16 gastrische Adenokarzinome). Irinotecan ist auch gegen Tumoren aktiv, die P-Glykoprotein MDR exprimieren (vincristin- und doxorubicinresistente P388 Leukämie).

Neben der antitumoralen Aktivität von Irinotecan ist die relevanteste pharmakologische Wirkung von Irinotecan die Inhibition von Acetylcholinesterase.

Klinische Daten

Bei Kombinationstherapie als First-line-Behandlung bei metastasiertem kolorektalen Karzinom

Bei Kombinationstherapie mit Folinsäure und 5-Fluorouracil

Es wurde eine Phase-III-Studie mit 385 nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die entweder mit dem zweiwöchentlichen (siehe Abschnitt 4.2) oder dem wöchentlichen Schema behandelt wurden, durchgeführt. Beim Behandlungsschema «alle 2 Wochen» folgt der Verabreichung von Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O mit einer Dosis von 180 mg/m² am 1. Tag eine Infusion von Folinsäure (200 mg/m² als 2-stündige intravenöse Infusion) und 5-Fluorouracil (400 mg/m² als intravenöser Bolus, gefolgt von 600 mg/m² als 22-stündige intravenöse Infusion). Am 2. Tag werden Folinsäure und 5-Fluorouracil in gleichen Dosen und Behandlungsschemata verabreicht. Beim wöchentlichen Behandlungsschema folgt der Verabreichung von 80 mg/m² Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O eine Infusion von Folinsäure (500 mg/m² als 2-stündige intravenöse Infusion) und anschließend von 5-Fluorouracil (2 300 mg/m² als 24-stündige intravenöse Infusion) über sechs Wochen.
In der Studie zur Kombinationstherapie mit den beiden oben beschriebenen Regimen wurde die Wirksamkeit von Irinotecan an 198 behandelten Patienten beurteilt.

Siehe oben stehende Tabelle auf Seite 8

Im wöchentlichen Schema betrug die Häufigkeit einer schweren Diarrhö 44,4 % bei Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelt wurden und 25,6 % bei Patienten, die mit 5-FU/FA allein behandelt wurden. Die Häufigkeit von schwerer

	Kombinierte Behandlung (n = 198)		wöchentliches Dosierungsschema (n = 50)		Dosierungsschema «alle 2 Wochen» (n = 148)	
	IRINOTECAN + 5-FU/FA	5-FU/FA	IRINOTECAN + 5-FU/FA	5-FU/FA	IRINOTECAN + 5-FU/FA	5-FU/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 Zeit 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	
Mediane Dauer bis zum Ansprechen (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		p = 0,043		NS	
Mediane Dauer des Ansprechens und Stabilisierung (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Wert	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediane Zeit bis zum Versagen der Behandlung (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Wert	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Medianes Überleben (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Wert	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5-FU: 5-Fluorouracil
FA: Folinsäure
NS: nicht signifikant
*: gemäß Analyse der Per-Protocol-Population

Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm^3) betrug 5,8 % bei Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelt wurden, und 2,4 % bei Patienten, die mit 5-FU/FA allein behandelt wurden.

Zusätzlich war die mediane Zeit bis zu einer definitiven Verschlechterung des Performance-Status in der Irinotecan-Kombinationsgruppe signifikant länger als in der mit 5-FU/FA allein behandelten Gruppe (p = 0,046).

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens beurteilt. Die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung war in der Irinotecan-Gruppe konstant länger. Die Entwicklung des allgemeinen Gesundheitsstatus/der Lebensqualität verlief, obgleich nicht signifikant, in der Irinotecan-Kombinationsgruppe leicht besser; dies zeigt, dass die Wirksamkeit von Irinotecan in einer Kombination erreicht werden kann, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

Bei Kombinationstherapie mit Bevacizumab

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie der Phase III mit aktiver Kontrolle wurde Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan/5-FU/FA als First-line-Behandlung bei metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs untersucht (Studie AVF2107g). Das Hinzufügen von Bevacizumab zur Kombination Irinotecan/5-FU/FA führte zu einer statistisch signifikanten Zunahme des Gesamtüberlebens. Der anhand des Gesamtüberlebens beurteilte klinische Nutzen wurde in allen präspezifizierten Patienten-Untergruppen gesehen, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lage des Primärtumors, Anzahl der beteiligten Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren. Es wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Bevacizumab verwiesen. Die Wirksamkeitsergebnisse aus Studie AVF2107g sind in der unten stehenden Tabelle zusammengefasst.

Bei Kombinationstherapie mit Cetuximab

EMR 62 202-013: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom ohne Vorbehandlung der metastasierenden Erkrankung wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecan plus 5-Fluorouracil-/Folinsäure-Infusionen (5-FU/FA) (599 Patienten) mit der entsprechenden Chemotherapie allein (599 Patienten) verglichen. Innerhalb der für den KRAS-Status auswertbaren Patientengruppe betrug der Anteil der Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren 64 %.

Die in dieser Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der oben stehenden Tabelle auf Seite 9 zusammengefasst.

Bei Kombinationstherapie mit Capecitabin

Die Daten einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosierung von 1 000 mg/m^2 über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan in der First-line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom. Achthundertzwanzig (820) Patienten wurden randomisiert entweder einer sequenziellen Therapie (n = 410) oder einer Kombinationstherapie (n = 410) zugeteilt. Die sequenzielle Therapie bestand aus einer First-line-Behandlung mit Capecitabin (1 250 mg/m^2 zweimal täglich über 14 Tage), einer Second-line-Behandlung mit Irinotecan (350 mg/m^2 an Tag 1) und einer Third-line-Behandlung mit Capecitabin (1 000 mg/m^2 zweimal täglich über 14 Ta-

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotecan/5-FU/FA + Placebo	**Arm 2 Irinotecan/5-FU/FA + Avastin [a]**
Patientenzahl	411	402
Gesamtüberlebenszeit		
Median (Monate)	15,6	20,3
95 % KI	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard-Ratio[b]		0,660
p-Wert		0,00004
Progressionsfreie Überlebenszeit		
Median (Monate)	6,2	10,6
Hazard-Ratio		0,54
p-Wert		< 0,0001
Gesamtansprechrate		
Rate (%)	34,8	44,8
95 % KI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-Wert		0,0036
Response-Dauer		
Median (Monate)	7,1	10,4
Perzentile 25 – 75 (Monate)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

[a] 5 mg/kg alle 2 Wochen.
[b] im Vergleich zur Kontrollgruppe

	Gesamtpopulation		KRAS Wildtyppopulation	
Variable/ Statistik	**Cetuximab plus FOLFIRI (N = 599)**	**FOLFIRI (N = 599)**	**Cetuximab plus 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 = Irinotecan plus 5-FU/FA-Infusion, ORR = objektive Ansprechrate (Patienten mit komplettem Ansprechen oder teilweisem Ansprechen), PFS = progressionsfreies Überleben

ge) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m^2 an Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus einer First-line-Behandlung mit Capecitabin (1 000 mg/m^2 zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Irinotecan (250 mg/m^2 an Tag 1) (XELIRI) und einer Second-line-Behandlung mit Capecitabin (1 000 mg/m^2 zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m^2 an Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in Intervallen von 3 Wochen verabreicht. In der First-line-Behandlung betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der Intent-to-Treat-Population 5,8 Monate (95 % KI, 5,1 – 6,2 Monate) bei Capecitabin-Monotherapie und 7,8 Monate (95 % KI, 7,0 – 8,3 Monate) für XELIRI (p = 0,0002).

Die Daten einer Zwischenauswertung einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosierung von 800 mg/m^2 über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab in der First-line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom. Einhundertfünfzehn (115) Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan (XELIRI) und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (800 mg/m^2 zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Irinotecan (200 mg/m^2 als Infusion über 30 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 – 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Insgesamt 118 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (1 000 mg/m^2 zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Oxaliplatin (130 mg/m^2 als Infusion über 2 Stunden am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 – 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Das progressionsfreie Überleben betrug nach 6 Monaten in der Intent-to-Treat-Population 80 % (XELIRI plus Bevacizumab) gegenüber 74 % (XELOX plus Bevacizumab). Die Gesamtansprechrate (vollständiges Ansprechen plus teilweises Ansprechen) betrug 45 % (XELOX plus Bevacizumab), gegenüber 47 % (XELIRI plus Bevacizumab).

Bei der Monotherapie als Second-line-Behandlung bei metastasiertem kolorektalen Karzinom

Klinische Studien der Phasen II/III wurden mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema an mehr als 980 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom durchgeführt, die auf eine vorangegangene Therapie mit 5-FU nicht angesprochen hatten. Die Wirksamkeit von Irinotecan wurde bei 765 Patienten mit dokumentierter Progression unter 5-Fluorouracil bei Studieneintritt evaluiert.

Siehe Tabelle unten

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

Zusätzlich wurden nicht-komparative Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Schema mit einer Dosis von 125 mg/m^2, verabreicht als Infusion über 90 Minuten für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Behandlungspause, behandelt wurden. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Beim wöchentlichen Dosierungsschema, bei dem 193 Patienten eine Anfangsdosis von 125 mg/m^2 erhielten, wurde, verglichen mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema, ein ähnliches Sicherheitsprofil beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls betrug 11 Tage.

Bei Kombination mit Cetuximab nach Versagen einer Irinotecan-haltigen zytotoxischen Therapie

Die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Cetuximab und Irinotecan wurde in 2 klinischen Studien untersucht. Insgesamt 356 Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasiertem Kolorektalkarzinom, die auf eine rezente Irinotecan-haltige zytotoxische Therapie nicht angesprochen hatten und einen Karnofsky-Leistungsindex von mindestens 60 aufwiesen, erhielten die Kombinationstherapie. Bei der Mehrzahl der Patienten betrug der Karnofsky-Index jedoch ≥ 80.

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

IMCL CP02-9923: In dieser einarmigen, offenen Studie erhielten 138 Patienten die Kombinationstherapie.

Die Wirksamkeitsdaten aus diesen Studien sind in der oben stehenden Tabelle auf Seite 10 zusammengefasst.

Die Wirksamkeit der Kombination von Cetuximab und Irinotecan war der Cetuximab-Monotherapie hinsichtlich der objektiven Ansprechrate (ORR), der Krankheitskontrollrate (DCR) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) überlegen. In der randomisierten Studie konnten keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben gezeigt werden (Hazard Ratio 0,91; p = 0,48).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m^2 betrug die mittlere maximale Plasmakonzentration von Irinotecan 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.

	Phase III					
	Irinotecan versus unterstützende Therapie			Irinotecan versus 5-FU		
	Irinotecan n = 183	Unterstützende Therapie n = 90	p-Wert	Irinotecan n = 127	5-FU n = 129	p-Wert
Progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten (%)	n.z.	n.z.		33,5 *	26,7	p = 0,03
Überleben 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

n.z. = nicht zutreffend
* statistisch signifikanter Unterschied

Studie	N	ORR		DCR		PFS (Monate)		OS (Monate)	
		n (%)	95 % KI	n (%)	95 % KI	Median	95 % CI	Median	95 % KI
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

KI = Konfidenzintervall, DCR = disease control rate (Krankheitskontrollrate: Patienten mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen), ORR = objective response rate (objektive Ansprechrate: Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen), OS = overall survival time (Gesamtüberlebenszeit), PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben)

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 (Vss) von 157 l/m².

Die *in-vitro* gemessene Plasmaproteinbindung beträgt für Irinotecan etwa 65 % und für SN-38 etwa 95 %.

Biotransformation
Studien zur Mengenbilanz und zum Metabolismus mit ^{14}C-markiertem Irinotecan haben gezeigt, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten Irinotecandosis als unverändertes Arzneimittel ausgeschieden werden, 33 % im Stuhl (hauptsächlich über die Galle) und 22 % im Urin.

Zwei Stoffwechselpfade sind jeweils verantwortlich für mindestens 12 % der Dosis:
- Hydrolyse durch Carboxylesterasen zum aktiven Metaboliten SN-38. SN-38 wird hauptsächlich durch Glukuronidierung und des Weiteren durch biliäre und renale Exkretion (weniger als 0,5 % der Irinotecan-Dosis) ausgeschieden. SN-38-Glukuronid wird anschließend wahrscheinlich im Darm hydrolysiert.
- Oxidationen, die von Cytochrom-P450-3A-Enzymen abhängig sind, führen zur Öffnung des äußeren Piperidinrings unter Bildung von APC (Aminopentansäurederivat) und NPC (primäres Aminderivat) (siehe Abschnitt 4.5).

Unverändertes Irinotecan ist die im Plasma hauptsächlich 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 Irinotecan 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 3fachen des oberen Normalwerts (ULN) ist die Irinotecan-Clearance um zirka 40 % reduziert. Bei diesen Patienten führt eine Irinotecandosis von 200 mg/m² zu einer Arzneimittel-Exposition im Plasma, die vergleichbar ist mit der, die bei Krebspatienten mit normalen Leberwerten und einer Dosis von 350 mg/m² beobachtet wurde.

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

Patienten mit verminderter UGT1A1-Aktivität:

Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) ist an der metabolischen Deaktivierung von SN-38 beteiligt, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan für die Deaktivierung zu SN-38-Glucuronid (SN-38G). Das UGT1A1-Gen ist äußerst polymorph, was zu unterschiedlichen metabolischen Kapazitäten bei den Individuen führt.
Die am besten charakterisierten UGT1A1-genetischen Varianten sind UGT1A1*28 und UGT1A1*6.
Diese Variante sowie weitere kongenitale Mängel bei der Expression von UGT1A1 (wie Gilbert-Meulengracht-Syndrom und Crigler-Najjar-Syndrom) sind mit verminderter Aktivität dieses Enzyms assoziiert.

Patienten, die schlechte UGT1A1-Metabolisierer sind (z. B. homozygot für UGT1A1*28 oder *6 Varianten), haben, als Folge einer SN-38 Akkumulation, ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen wie schwere Neutropenie und Diarrhö nach Irinotecan-Behandlung.
Den Daten aus mehreren Meta-Analysen zufolge, ist das Risiko höher für Patienten, die Irinotecan-Dosen > 180 mg/m² erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö kann eine UGT1A1-Genotypisierung herangezogen werden. Die homozygote UGT1A1*28 Variante tritt mit einer Häufigkeit von 8–20 % in der europäischen, afrikanischen, nahöstlichen und lateinamerikanischen Population auf. Die *6 Variante ist in diesen Populationen fast nicht vorhanden. In der ostasiatischen Population beträgt die Häufigkeit für *28/*28 ca. 1–4 %; 3–8 % für *6/*28 und 2–6 % für *6/*6. In der zentral- und südasiatischen Population beträgt die Häufigkeit für *28/*28* ungefähr 17 %; 4 % für 6*/*28 und 0,2 % für *6*/6*.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Irinotecan und SN-38 haben sich sowohl *in-vitro* im Rahmen des Chromosomen-Aberrationstests an CHO-Zellen als auch *in-vivo* im Mikronukleustest an Mäusen als mutagen erwiesen.

Es wurde jedoch gezeigt, dass sie im Ames-Test kein Potenzial für mutagene Wirkungen aufweisen.

Bei Ratten, die einmal wöchentlich über 13 Wochen mit einer Maximaldosis von 150 mg/m² (das ist weniger als die Hälfte der humantherapeutischen Dosis) behandelt wurden, sind 91 Wochen nach Beendigung der Behandlung keine behandlungsbedingten Tumore festgestellt worden.

Toxizitätsstudien mit einmaliger und wiederholter Verabreichung von Irinotecan wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Toxische Wirkungen wurden hauptsächlich im hämatopoetischen und lymphatischen System beobachtet. Bei Hunden wurde verzögert einsetzende Diarrhö in Verbindung mit Atrophie und fokalen Ne-

krosen der intestinalen Schleimhaut berichtet. Ebenso wurde bei Hunden Alopezie beobachtet.

Der Schweregrad dieser Nebenwirkungen war dosisabhängig und reversibel.

Fortpflanzung
Bei Dosierung unterhalb der humantherapeutischen Dosis erwies sich Irinotecan bei Ratten und Kaninchen als teratogen. Von behandelten Ratten ausgetragene Nachkommen mit äußerlichen Deformationen zeigten eine verminderte Fertilität, die bei morphologisch normalen Jungtieren nicht beobachtet wurde. Das Gewicht der Plazenta von trächtigen Ratten war verringert und bei den Nachkommen wurden eine eingeschränkte fetale Überlebensfähigkeit und eine Zunahme von Verhaltensanomalien festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (Ph.Eur.) (E420)
Milchsäure (E270)
Natriumhydroxid (E524) (zum pH-Ausgleich auf 3,5)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Es sind keine Fälle von Inkompatibilität bekannt.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre.

Nach der Verdünnung:
Die chemische und physikalische in-use Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C oder 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen in-use Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders und sind normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, es sei denn, die Zubereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Für Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Irinotecan Kabi 40 mg/2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
Eine 6 ml bernsteinfarbene Durchstechflasche aus Glas vom Typ I verschlossen mit einem Chlorbutyl- oder Brombutylgummistopfen und versiegelt mit einem Aluminiumverschluss und einer flip-off Kunststoffbördelkappe. Jede Durchstechflasche kann eingeschweißt und evtl. in einem Kunststoffbehälter verpackt sein.

Irinotecan Kabi 100 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
Eine 6 ml bernsteinfarbene Durchstechflasche aus Glas vom Typ I verschlossen mit einem Chlorbutyl- oder Brombutylgummistopfen und versiegelt mit einem Aluminiumverschluss und einer flip-off Kunststoffbördelkappe. Jede Durchstechflasche kann eingeschweißt und evtl. in einem Kunststoffbehälter verpackt sein.

Irinotecan Kabi 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
Eine 20 ml bernsteinfarbene Durchstechflasche aus Glas vom Typ I verschlossen mit einem Chlorbutyl- oder Brombutylgummistopfen und versiegelt mit einem Aluminiumverschluss und einer flip-off Kunststoffbördelkappe. Jede Durchstechflasche kann eingeschweißt und evtl. in einem Kunststoffbehälter verpackt sein.

Irinotecan Kabi 500 mg/25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
Eine 30 ml bernsteinfarbene Durchstechflasche aus Glas vom Typ I verschlossen mit einem Chlorbutyl- oder Brombutylgummistopfen und versiegelt mit einem Aluminiumverschluss und einer flip-off Kunststoffbördelkappe. Jede Durchstechflasche kann eingeschweißt und evtl. in einem Kunststoffbehälter verpackt sein.

Irinotecan Kabi 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist erhältlich als einzelverpackte Durchstechflasche in den Größen 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/15 ml und 500 mg/25 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung
Wie alle antineoplastischen Substanzen muss Irinotecan mit Vorsicht gehandhabt werden. Die Verdünnung sollte unter aseptischen Bedingungen durch medizinisches Fachpersonal in dafür bestimmten Räumen erfolgen. Es sollten Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, um den Kontakt mit Haut und Schleimhäuten zu vermeiden.

Verdünnungsanweisungen
Irinotecanhydrochlorid Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist für die Verabreichung als intravenöse Infusion bestimmt. Diese darf nur nach Verdünnung in den empfohlenen Verdünnungsmitteln, entweder 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung, erfolgen. Erforderliche Menge an Irinotecan Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche mit einer kalibrierten Spritze aufziehen und in eine(n) 250-ml-Infusionsbeutel/-flasche injizieren. Die Infusion sollte gründlich durch manuelles Drehen gemischt werden. Die fertige Lösung ist klar, farblos bis schwach gelblich und frei von sichtbaren Partikeln. Falls in der Durchstechflasche oder nach Verdünnung Ausfällungen beobachtet werden, ist das Produkt entsprechend den Standardverfahren für zytotoxische Wirkstoffe zu verwerfen.

Schutzvorschriften für die Zubereitung von Irinotecan-Infusionslösung
1. Die Zubereitung sollte in einer Schutzkammer erfolgen, wobei Schutzhandschuhe sowie Schutzkleidung getragen werden sollten. Steht keine Schutzkammer zur Verfügung, sollten Mundschutz und Brille verwendet werden.
2. Offene Behälter wie Injektionsdurchstechflaschen und Infusionsflaschen sowie benutzte Kanülen, Spritzen, Katheter, Schläuche und Reste von Zytostatika sollten als gefährlicher Abfall betrachtet und entsprechend den nationalen Richtlinien zur Handhabung von SONDERMÜLL entsorgt werden.
3. Bei Verschütten von Lösung befolgen Sie bitte folgende Anweisungen:
   – Schutzkleidung sollte getragen werden.
   – Zerbrochenes Glas sollte gesammelt und im Behälter für SONDERMÜLL entsorgt werden.
   – Kontaminierte Oberflächen sollten mit reichlich kaltem Wasser gründlich gereinigt werden.
   – Die gereinigten Oberflächen sollten dann gründlich trocken gewischt und die benutzten Materialien als SONDERMÜLL entsorgt werden.
4. Wenn Irinotecan mit der Haut in Kontakt kommt, sollte die Stelle mit reichlich fließendem Wasser gespült und dann mit Seife und Wasser gewaschen werden. Bei Kontakt mit Schleimhäuten sollten Sie die betroffene Stelle gründlich mit Wasser waschen. Treten Beschwerden auf, suchen Sie einen Arzt auf.
5. Wenn Irinotecan mit den Augen in Kontakt kommt, waschen Sie sie gründlich mit reichlich Wasser. Suchen Sie unverzüglich einen Augenarzt auf.

Entsorgung
Alle Gegenstände, die zur Zubereitung und Verabreichung verwendet werden bzw. sonst irgendwie mit Irinotecan in Kontakt kommen, sind entsprechend den nationalen Richtlinien für die Handhabung zytotoxischer Wirkstoffe zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe

8. ZULASSUNGSNUMMER

75343.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
07. Mai 2009
Verlängerung der Zulassung:
17. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt