

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Irinotecan EVER Pharma 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Irinotecan EVER Pharma 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$, entsprechend 17,33 mg Irinotecan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Das Produkt ist eine blassgelbe und klare Lösung mit einem pH-Wert von 3,5 und einer Osmolalität von 305 mOsmol/kg.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Irinotecan EVER Pharma 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 EVER Pharma zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-expremierendem kolorektalen Karzinom nach Versagen einer Irinotecan-haltigen zytotoxischen Therapie angezeigt.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur für Erwachsene. Irinotecan EVER Pharma soll verdünnt und in eine periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Empfohlene Dosierung

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten)

Die empfohlene Dosierung für Irinotecan EVER Pharma beträgt 350 mg/m^2 verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 90 Minuten alle drei Wochen (siehe Abschnitt 4.4 und 6.6).

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten)

- Irinotecan EVER Pharma plus 5-Fluorouracil und Folinsäure

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan EVER Pharma in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FA) wurde anhand des folgenden Schemas beurteilt (siehe Abschnitt 5.1): Irinotecan EVER Pharma plus 5-FU/FA im zweiwöchentlichen Schema. Die empfohlene Dosierung für Irinotecan EVER Pharma beträgt 180 mg/m² verabreicht alle zwei Wochen einmal als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten, gefolgt von einer Infusion mit Folinsäure und 5-Fluorouracil.

- Irinotecan EVER Pharma plus Cetuximab

Zur Dosierung und Art der Anwendung einer begleitenden Therapie mit Cetuximab wird auf die Produktinformation von Cetuximab verwiesen. In der Regel wird die gleiche Irinotecan-Dosis angewendet, die in den letzten Zyklen der vorangegangenen Irinotecan-haltigen Regime verabreicht wurde. Irinotecan EVER Pharma darf nicht früher als eine Stunde nach Ende der Cetuximab-Infusion verabreicht werden.

- Irinotecan EVER Pharma plus Bevacizumab

Zur Dosierung und Art der Anwendung von Bevacizumab wird auf die Fachinformation von Bevacizumab verwiesen.

Dosisanpassung

Irinotecan EVER Pharma 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 Diarrhö verabreicht werden.

Bei Beginn eines nachfolgenden Infusionszyklus muss die Dosis von Irinotecan EVER Pharma 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 EVER Pharma 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 4))
- Nichthämatologische Toxizität (Grad 3-4).

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

Zur Dosisanpassung von Bevacizumab, wenn in Kombination mit Irinotecan EVER Pharma/5-FU/FA verabreicht, wird auf die Fachinformation von Bevacizumab verwiesen.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Irinotecan EVER Pharma 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 EVER Pharma nach dem Bilirubin-Spiegel im Blut (bis zum 3fachen des oberen Normalwertes [ULN]). 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 Hämatotoxizität erhöht. Deshalb ist bei dieser Patientengruppe eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchzuführen.

- Bei Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel bis zum 1,5fachen des oberen Normalwertes

(ULN) beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan EVER Pharma 350 mg/m².

- Bei Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel zwischen dem 1,5fachen und 3fachen des ULN beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan EVER Pharma 200 mg/m².
- Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel über dem 3fachen des ULN dürfen nicht mit Irinotecan EVER Pharma behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Irinotecan EVER Pharma 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 EVER Pharma 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).

4.3 Gegenanzeigen

- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O oder einem der sonstigen Bestandteile von Irinotecan EVER Pharma in der Vorgeschichte.
- Chronisch entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Bilirubinwerte über dem 3fachen des oberen Normalwertes (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Schwere Störung der Knochenmarkfunktion.
- WHO Performance Status > 2.
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Irinotecan EVER Pharma 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 sollte Irinotecan EVER Pharma 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 antidiarrhoischen Behandlung kombiniert mit hoher Flüssigkeitsaufnahme bei Beginn einer verzögert einsetzenden Diarrhö). Für diese Patienten wird eine strikte stationäre Überwachung empfohlen.

Wenn Irinotecan EVER Pharma 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.

Verzögert einsetzende Diarrhö

Die Patienten sind auf das Risiko einer verzögert einsetzenden Diarrhö, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan EVER Pharma 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 EVER Pharma. Die Patienten sollten ihren Arzt schnell über das Auftreten informieren und sofort mit der entsprechenden Therapie beginnen.

Patienten mit erhöhtem Diarrhö-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 Diarrhö 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 antidiarrhoische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Diese antidiarrhoische Behandlung wird von der Fachabteilung verordnet, in der Irinotecan EVER Pharma verabreicht wurde. Die Patienten sollten die verordneten Arzneimittel direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, so dass sie mit der Behandlung der Diarrhö beginnen können, sobald diese auftritt. Außerdem müssen sie sofort den behandelnden Arzt oder die Fachabteilung, die Irinotecan EVER Pharma verabreicht hat, informieren, sobald und 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 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 antidiarrhoischen Behandlung sollte prophylaktisch ein Breitbandantibiotikum gegeben werden, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm³) verbunden ist.

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

- Diarrhö verbunden mit Fieber,
- schwere Diarrhö (die eine intravenöse Rehydratation erfordert),
- Diarrhö, 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 Diarrhö aufgetreten ist.

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

Hämatologie

Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Irinotecan EVER Pharma 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 Neutrophilenzahl bei 1.000 Zellen/mm³ und weniger) ist dringend in einem Krankenhaus intravenös mit Breitbandantibiotika zu behandeln.

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

Bei Patienten mit schwerer Diarrhö 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 3fachen 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 3fachen des ULN verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit einer reduzierten Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)-Aktivität

Ein Stoffwechselvorgang, um den aktiven Irinotecan-Metaboliten SN-38 zu inaktivieren, ist die Glucuronidierung durch das Enzym Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) zum inaktiven SN-38-Glucuronid (SN-38G). Die UGT1A1-Aktivität ist bei Individuen mit UGT1A1*28 Polymorphismus oder kongenitaler Defizienz von UGT1A1 (Crigler-Najjar Syndrom Typ 1 und Typ 2) reduziert.

Daten einer Meta-Analyse weisen darauf hin, dass Individuen, die homozygot für das Allel UGT1A1*28 sind, nach Verabreichung mittlerer oder hoher Dosen (>150 mg/m²) Irinotecan ein erhöhtes Risiko für eine hämatologische Toxizität (Grad III-IV) haben. Der Zusammenhang zwischen UGT1A1 Genotyp und dem Auftreten von Irinotecan-induzierter Diarrhö kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn Irinotecan EVER Pharma an Patienten verabreicht wird, die nachweislich homozygot für UGT1A1*28 Polymorphismus sind, sollte die übliche Startdosis verabreicht werden. Basierend auf dem Zusammenhang zwischen Genotyp und hämatologische Toxizität sollten Individuen, die nachweislich homozygot für UGT1A1*28 sind, im Hinblick auf hämatologische Toxizität intensiv überwacht werden. Falls eine nicht akzeptable hämatologische Toxizität bei vorangegangenen Behandlungen auftrat, kann eine reduzierte Dosis bei diesen Patienten in Erwägung gezogen werden. Konkrete Angaben zur Dosis-Reduktion liegen nicht vor für diese Patientengruppe und nachfolgende Dosisanpassungen sollten basierend auf der individuellen Toleranz des Patienten gegenüber der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Übelkeit und Erbrechen

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

Akutes cholinerges Syndrom

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom auftritt (definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Tränenfluss, Pupillengerade und erhöhter Speichelfluss), sollte, sofern nicht klinisch kontraindiziert, Atropinsulfat (0,25 mg subkutan) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Asthma-Patienten. Bei Patienten, bei denen ein akutes und schweres cholinerges Syndrom aufgetreten ist, wird für nachfolgende Dosen von Irinotecan EVER Pharma 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 letal enden. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schlie-

ßen die Anwendung lungentoxischer Arzneimittel, Strahlenbehandlung und koloniestimmulierenden Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während einer Irinotecan-Therapie engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden.

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 EVER Pharma behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In dieser Gruppe wurden keine Studien durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstiges

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Irinotecan EVER Pharma nicht anwenden.

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

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

Während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Therapieende sind kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A-induzierenden Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin) zu einer reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid führt und die pharmakodynamische Wirkung verringert. Der Einfluss solcher Antikonvulsiva zeigte sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38-Glucuronide um 50 % oder mehr. Neben der Induktion von CYP3A-Enzymen könnten eine verstärkte Glucuronidierung und eine verstärkte biliäre Ausscheidung bei der verminderten Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten eine Rolle spielen.

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen die Metabolisierung von Arzneimitteln durch Cytochrom-P450 3A4 hemmen (z.B. Ketoconazol) oder induzieren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin). Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit einem Inhibitor/Induktor dieses Stoffwechselweges kann den

Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden.

In einer kleinen pharmakokinetischen Studie, in der eine Dosis von 350 mg/m² Irinotecan gleichzeitig mit 900 mg Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) verabreicht wurde, wurde eine 42%ige Verringerung der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten SN-38 beobachtet. Demzufolge darf Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotecan verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Verabreichung von 5-Fluorouracil und Folsäure (5-FU/FA) in einem Kombinationsregime verändert die Pharmakokinetik von Irinotecan nicht.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird.

In einer Studie waren die Irinotecan-Konzentrationen ähnlich bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA 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 alleine 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 Diarrhö, Leukopenie oder Neutropenie entwickelt, muss die Irinotecan-Dosis, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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). Basierend auf den Ergebnissen aus Tierversuchen und dem Wirkmechanismus von Irinotecan sollte diese Substanz nicht während der Schwangerschaft, insbesondere nicht während des ersten Trimesters angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Die Vorteile einer Behandlung sollten gegenüber den möglichen Risiken für den Fötus in jedem einzelnen Fall abgewogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen und Männer im zeugungsfähigen Alter müssen während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Irinotecan auf die Fertilität beim Menschen vor. In Tierversuchen wurden schädigende Wirkungen von Irinotecan auf die Fertilität der Nachkommen dokumentiert (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan in die menschliche Muttermilch übergeht. Bei säugenden Ratten wurde ¹⁴C-Irinotecan in der Milch nachgewiesen. Folglich ist Stillen, auf Grund des Nebenwirkungspotentials für gestillte Kinder, während der Behandlung mit Irinotecan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Die Patienten sollten vor der Möglichkeit von Schwindelgefühl oder Sehstörungen, die innerhalb

von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan EVER Pharma auftreten können, gewarnt und angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf die durch Irinotecan verursachten.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind früh und verzögert einsetzende Diarrhö, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Alopezie und Fieber in Abwesenheit einer Infektion.

Eine dosisbegrenzende Toxizität und ernstzunehmende Nebenwirkungen, die einen sofortigen medizinischen Beistand erfordern, sind: früh und verzögert einsetzende Diarrhö, die schwerwiegend und refraktär sein kann, Neutropenie, Übelkeit und/oder Erbrechen und Atembeschwerden.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist in folgende Kategorien geordnet:

Sehr Häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr Selten	$< 1/10.000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Über die nachfolgenden Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Verabreichung von Irinotecan zusammenhängen, wurde von 765 Patienten berichtet, bei einer empfohlenen Dosis von 350 mg/m² als Monotherapie und von 145 Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA alle zwei Wochen mit der empfohlenen Dosierung von 180 mg/m² behandelt wurden.

Herzerkrankungen

	<u>Selten:</u> Hypertension während oder nach der Infusion wurde berichtet.
--	--

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

	Neutropenie ist eine dosisbegrenzende toxische Wirkung. Die Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ. Die mediane Zeitspanne bis zum Nadir betrug sowohl bei der Mono- als auch Kombinationstherapie 8 Tage. <u>Sehr häufig:</u> <i>Bei Monotherapie:</i> Eine Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % der Patienten (mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 500 Zellen/mm³) schwer. Von den auswertbaren Zyklen zeigten 18 % Neutrophilenzahlen unter 1.000 Zellen/mm³ auf, darunter 7,6 % mit Neutrophilenzahlen unter 500 Zellen/mm³. Am Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht. Über Anämie wurde bei 58,7 % der Patienten berichtet (8 % mit Hämoglobinwerten unter 8 g/dl und 0,9 % mit Hämoglobinwerten unter 6,5 g/dl).
--	--

	Bei Kombinationstherapie: Eine Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % der Patienten (mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 500 Zellen/mm³) schwer. Von den auswertbaren Zyklen zeigten 67,3 % Neutrophilenzahlen unter 1.000 Zellen/mm³ auf, darunter 2,7 % mit Neutrophilenzahlen unter 500 Zellen/mm³. Innerhalb von 7-8 Tagen war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht. Über Anämie wurde bei 97,2 % der Patienten berichtet (davon 2,1 % mit Hämoglobinwerten unter 8 g/dl). Eine Thrombozytopenie (weniger als 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 32,6 % der Patienten und in 21,8 % der Zyklen beobachtet. Es wurden keine schweren Thrombozytopenien (weniger als 50.000 Zellen/mm³) beobachtet. Häufig: Bei Monotherapie: Über Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 6,2 % der Patienten und in 1,7 % der Zyklen berichtet. Eine Thrombozytopenie (weniger als 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 7,4 % der Patienten und in 1,8 % der Zyklen beobachtet, darunter bei 0,9 % der Patienten und 0,2 % der Zyklen mit einer Thrombozytenzahl von 50.000 Zellen/mm³ oder weniger. Bis Tag 22 zeigten fast alle Patienten eine Erholung. Infektiöse Episoden traten bei etwa 10,3 % der Patienten (2,5 % der Zyklen) auf und waren bei etwa 5,3 % der Patienten (1,1 % der Zyklen) mit schwerer Neutropenie verbunden, in zwei Fällen mit tödlichem Ausgang. Bei Kombinationstherapie: Über Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 3,4 % der Patienten und in 0,9 % der Zyklen berichtet. Infektiöse Episoden traten bei etwa 2 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) auf und waren bei etwa 2,1 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) mit schwerer Neutropenie verbunden, in einem Fall mit tödlichem Ausgang. Sehr Selten: Nach Markteinführung wurde ein Fall einer peripheren Thrombozytopenie mit Thrombozytenantikörpern berichtet.
--	--

Erkrankungen des Nervensystems

	Sehr Selten: Nach Markteinführung wurde in sehr seltenen Fällen über vorübergehende Sprachstörungen verbunden mit der Infusion von Irinotecan berichtet.
--	---

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

	Gelegentlich: Interstitielle Lungenerkrankungen in Form von Lungeninfiltraten treten während der Therapie mit Irinotecan gelegentlich auf, können aber fatal sein. Über früh einsetzende Wirkungen wie Dyspnoe wurde berichtet (siehe
--	---

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Verzögert einsetzende Diarrhö	Diarrhö (mehr als 24 Stunden nach Verabreichung auftretend) ist eine dosisbegrenzende Toxizität von Irinotecan. <u>Sehr Häufig:</u> <i>Bei Monotherapie:</i> Eine schwere Diarrhö wurde bei 20 % der Patienten, die die Empfehlungen zur Handhabung einer Diarrhö befolgten, beobachtet. 14 % der auswertbaren Zyklen zeigten eine schwere Diarrhö. Im Median erfolgte das Einsetzen des ersten flüssigen Stuhls am Tag 5 nach der Infusion von Irinotecan. <i>Bei Kombinationstherapie:</i> Schwere Diarrhö wurde bei 13,1 % der Patienten, die die Empfehlungen zur Handhabung einer Diarrhö befolgten, beobachtet. Von den auswertbaren Zyklen zeigten 3,9 % eine schwere Diarrhö. <u>Gelegentlich:</u> Vereinzelte Fälle von pseudomembranöser Kolitis wurden berichtet, von denen ein Fall bakteriologisch belegt wurde (<i>Clostridium difficile</i>).
Übelkeit und Erbrechen	<u>Sehr Häufig:</u> <i>Bei Monotherapie:</i> Übelkeit und Erbrechen (schwerwiegend bei etwa 10 % der Patienten, die mit Antiemetika behandelt wurden). <u>Häufig:</u> <i>Bei Kombinationstherapie:</i> Es wurde eine geringere Häufigkeit von schwerer Übelkeit und Erbrechen beobachtet (2,1 % bzw. 2,8 % der Patienten).
Dehydration	<u>Häufig:</u> Episoden von Dehydration, im Allgemeinen verbunden mit Erbrechen und/oder Diarrhö, wurden berichtet. <u>Gelegentlich:</u> Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie (die durch Schwindel angezeigt werden kann) und/oder Herz-Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die unter Episoden von Dehydration verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen litten. <u>Selten:</u> Seltene Fälle von Hypokaliämie und Hyponatriämie, meist im Zusammenhang mit Diarrhö und Erbrechen, wurden berichtet.
Andere gastrointestinale Beschwerden	<u>Häufig:</u> Obstipation in Verbindung mit Irinotecan und/oder Loperamid wurde beobachtet: - bei Monotherapie: bei weniger als 10 % der Patienten - bei Kombinationstherapie: bei 3,4 % der Patienten. <u>Gelegentlich:</u> Gelegentliche Fälle von intestinaler Obstruktion, Darmverschluss oder gastrointestinalen Blutungen wurden berichtet. <u>Selten:</u> Seltene Fälle von Kolitis, einschließlich Entzündungen des Blinddarms (Typhlitis), ischämischer und ulzerativer Kolitis wurden berichtet. Seltene Fälle von intestinaler Perforation wurden berichtet. Andere leichte Nebenwirkungen waren Anorexie, Bauchschmerzen und Mucositis. Sel-

	tene Fälle von symptomatischer und asymptomatischer Pankreatitis wurden mit einer Irinotecan-Behandlung in Verbindung gebracht.
--	---

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

	<u>Häufig:</u> <i>Bei Monotherapie:</i> vorübergehendes und leichtes bis mäßiges Ansteigen des Serum-Kreatininspiegels wurde bei 7,3 % der Patienten beobachtet.
--	---

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

	<u>Sehr Häufig</u> Alopezie trat sehr häufig auf und war reversibel. <u>Gelegentlich:</u> Leichte Hautreaktionen wurden berichtet.
--	---

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

	<u>Selten:</u> Früh einsetzende Nebenwirkungen wie Muskelkontraktionen oder -krämpfe und Parästhesien wurden berichtet.
--	--

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

	<u>Gelegentlich:</u> Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die unter Sepsis litten.
--	---

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

<i>Akutes cholinerges Syndrom</i>	<u>Häufig:</u> Ein vorübergehendes, schweres, akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der Patienten in der Monotherapie und bei 1,4 % der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten beobachtet. Als wesentliche Symptome definiert wurden eine früh einsetzende Diarrhö sowie verschiedene andere Symptomen wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotonie, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörung, Pupillenenge, Tränenfluss und erhöhter Speichelfluss, die während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion von Irinotecan EVER Pharma auftraten. Diese Symptome verschwinden nach Verabreichung von Atropin (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Fieber</i>	<u>Sehr Häufig:</u> Fieber ohne Infektion oder begleitende Neutropenie trat bei 12 % der mit Monotherapie behandelten Patienten und bei 6,2 % der mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten auf.
<i>Asthenie</i>	<u>Häufig:</u> Asthenie war bei weniger als 10 % der mit Monotherapie behandelten Patienten und bei 6,2 % der mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu Irinotecan konnte nicht klar belegt werden.

<i>Reaktionen an der Einstichstelle</i>	<u>Gelegentlich:</u> Leichte Reaktionen an der Einstichstelle wurden berichtet.
---	--

Erkrankungen des Immunsystems

	<u>Gelegentlich:</u> Leichte allergische Reaktionen wurden berichtet. <u>Selten:</u> Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen wurden berichtet.
--	---

Leber- und Gallenerkrankungen

	<u>Sehr Häufig:</u> <i>Bei Kombinationstherapie:</i> Es wurden vorübergehend erhöhte Serumspiegel (Grad 1 und Grad 2) entweder der SGPT, SGOT, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei 15 %, 11 %, 11 % bzw. 10 % der Patienten beobachtet, ohne dass progressive Lebermetastasen vorlagen. <u>Häufig:</u> <i>Bei Monotherapie:</i> vorübergehende, leichte bis mittelschwere Erhöhungen der Serumspiegel der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins wurde bei 9,2 %, 8,1 % bzw. 1,8 % der Patienten beobachtet, ohne dass progressive Lebermetastasen vorlagen. <i>Bei Kombinationstherapie:</i> vorübergehende Grad 3 Bilirubin-Serumspiegel wurden bei 1 % der Patienten beobachtet (vorübergehende Grad 4 Bilirubin-Serumspiegel wurden nicht beobachtet). <u>Sehr Selten:</u> Erhöhungen der Amylase und/oder Lipase wurden sehr selten beobachtet.
--	--

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch die gleichzeitige Gabe von Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich berichteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z.B. 88 % akneforme Hautausschläge). Für zusätzliche Informationen wird daher auf die Produktinformation von Cetuximab verwiesen.

Zu Angaben über Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab wird auf die Produktinformation von Bevacizumab verwiesen.

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

Es gibt Berichte von Überdosierungen nach Dosen von bis zu etwa dem Zweifachen der empfohlenen therapeutischen Dosis, die möglicherweise tödlich sein können. Die signifikantesten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren schwere Neutropenie und Diarrhö. Ein Antidot für Irinotecan

can ist nicht bekannt. Es sollten maximal unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, um eine Dehydration infolge einer Diarrhö zu vermeiden und infektiöse Komplikationen zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel

ATC-Code: L01XX19

Präklinische Daten

Irinotecan ist ein halbsynthetisches Derivat von Camptothecin. Es handelt sich um einen antineoplastischen Wirkstoff, der als spezifischer Inhibitor der DNA Topoisomerase I agiert. In den meisten Geweben wird Irinotecan durch die Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich in gereinigter Topoisomerase I als aktiver als Irinotecan und für mehrere Tumorzelllinien von Mäusen und Menschen als zytotoxischer als Irinotecan erwies. Die Hemmung der DNA Topoisomerase I durch Irinotecan oder SN-38 verursacht Einzelstrang-DNA-Läsionen, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Die zytotoxische Wirkung erwies sich als zeitabhängig und war spezifisch für die S-Phase.

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

Weiterhin besitzt Irinotecan eine breite in vivo Antitumorwirkung gegen Maus-Tumormodelle (P03 Adenokarzinom am Ductus pancreaticus, MA16/C Mamma-Adenokarzinom, C38 und C51-Kolon-Adenokarzinome) und gegen menschliche Xenotransplantate (Co-4-Kolon-Adenokarzinom, Mx-1 Mamma-Adenokarzinom, ST-15 und SC-16 Gastro-Adenokarzinome). Irinotecan ist auch aktiv gegen Tumore, die das P-Glykoprotein MDR exprimieren (Vincristin- und Doxorubicin-resistente P388 Leukämien).

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

Klinische Daten

Bei Monotherapie:

Klinische Studien der Phasen II/III wurden mit dem 3-wöchentlichen Dosierungsschema an mehr als 980 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt, die auf eine vorangegangene 5-FU Therapie nicht angesprochen hatten. Die Wirksamkeit von Irinotecan wurde bei 765 Patienten mit dokumentierter, bei Studieneintritt unter 5-FU fortschreitender Erkrankung, ermittelt.

Phase III Studien	Irinotecan versus Best Supportive Care (BSC)	Irinotecan versus 5-FU				
	Irinotecan	BSC	p-Werte	Irinotecan	5-FU	p-Werte
Zahl der Patienten	183	90		127	129	
PFS nach 6 Monaten (%)	NE	NE		33,5	26,7	0,03
Überlebensrate nach 12 Monaten (%)	36,2	13,8	0,0001	44,8	32,4	0,0351
Mittlere Überlebenszeit (Monate)	9,2	6,5	0,0001	10,8	8,5	0,0351
PFS = progressionsfreies Überleben; NE = nicht ermittelt						

In Phase-II-Studien, durchgeführt an 455 Patienten mit dem 3-wöchentlichen 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.

	Kombinationsregimen (n = 198)		Wöchentlich (n = 50)		Alle zwei Wochen (n = 148)	
	Irinotecan + 5-FU/FS	5-FU/FS	Irinotecan + 5-FU/FS	5-FU/FS	Irinotecan + 5-FU/FS	5-FU/FS
Responsrate (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-Werte	< 0.001		0.045		0.005	
Mittlere Zeit bis zum fortschreiten der Erkrankung (Monate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Werte	<0,001		NS		0,001	
Mittlere Respons- dauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Werte	NS		0.043		NS	
Mittlere Respons- und Stabilitätsdau- er (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Werte	< 0,001		NS		0,003	
Mittlere Zeit bis zum Versagen der Behandlung (Mo- nate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Werte	0.0014		NS		<0.001	
Mittlere Gesamt- überlebenszeit (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Werte	p=0,028		NS		p=0,041	

* gemäß Analyse der per-Protokoll-Population; 5-FU = 5-Fluorouracil; FS = Folinsäure; NS = nicht signifikant

Studie	N	ORR		DCR		PFS (Monate)		OS (Monate)	
		N (%)	95 % KI	N (%)	95 % KI	Median	95 % KI	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 CP 02-9923	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 (Patienten mit komplettem Ansprechen, teilweisem Ansprechen oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 6 Wochen); ORR = Objective response rate (Patienten mit komplettem Ansprechen oder teilweisem Ansprechen); OS = Overall survival time (Gesamtüberlebenszeit); PFS = Progression-free survival (Pro-

gressionsfreies Überleben)

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

Bei Kombination mit Bevacizumab:

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie der Phase III mit aktiver Kontrolle wurde Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan/5-FU/FS als Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs untersucht (Studie AVF2107g). Das Hinzufügen von Bevacizumab zur Kombination Irinotecan/5-FU/FS bewirkte eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der anhand der Gesamtüberlebenszeit beurteilte klinische Nutzen konnte in allen vorab festgelegten Patienten-Subgruppen beobachtet werden, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisation des Primärtumors, Anzahl betroffener Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren. Es wird auf die Fachinformation von Bevacizumab verwiesen.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie AVF2107g sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	Arm 1 Irinotecan/5-FU/FS/Placebo	Arm 2 Irinotecan/5-FU/FS/Bevacizumab ^a
Patientenzahl	411	402
Gesamtüberlebenszeit		
<i>Median (Monate)</i>	15,6	20,3
<i>95 % Konfidenzintervall</i>	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
<i>Hazard-Ratio^b</i>		0,660
<i>p-Wert</i>		0,00004
Progressionsfreie Überlebenszeit		
<i>Median (Monate)</i>	6,2	10,6
<i>Hazard-Ratio^b</i>		0,54
<i>p-Wert</i>		<0,0001
Gesamtansprechrate		
<i>Rate (%)</i>	34,8	44,8
<i>95 % KI</i>	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
<i>p-Wert</i>		0,0036
Responsdauer		

<i>Median (Monate)</i>	7,1	10,4
<i>Perzentile 25 – 75 (Monate)</i>	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0
^a 5 mg/kg alle 2 Wochen; ^b Im Vergleich zum Kontroll-Arm		

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Daten

Die Intensität der bei Irinotecan hauptsächlich anzutreffenden Toxizitäten (z.B. Neutropenie und Diarrhö) steht im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Muttersubstanz und Metabolit SN-38. Es wurden signifikante Korrelationen zwischen der Intensität der hämatologischen Toxizität (Abnahme der Leukozyten und Neutrophilen zum Zeitpunkt des Nadir) oder des Schweregrades der Diarrhö und sowohl der Bioverfügbarkeit von Irinotecan als auch des aktiven Metaboliten SN-38 bei der Monotherapie beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten, in der alle drei Wochen 100 bis 750 mg/m² als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht wurden, zeigte Irinotecan ein zwei- oder dreiphasiges Eliminationsprofil. Der Mittelwert der Plasma-Clearance betrug 15 l/h/m² und das Verteilungsvolumen im Steady State (Vd_{ss}) 157 l/m². Die mittlere Plasma-Halbwertszeit der ersten Phase des dreiphasigen Modells betrug 12 Minuten, der zweiten Phase 2,5 Stunden, und die terminale Phase zeigte eine Halbwertszeit von 14,2 Stunden. Der aktive Metabolit SN-38 zeigte ein zweiphasiges Eliminationsprofil mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 13,8 Stunden. Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m² betrugen die mittleren Plasmakonzentrationen von Irinotecan und SN-38 7,7 µg/ml bzw. 56 ng/ml und die mittleren AUC-Werte 34 µg*h/ml bzw. 451 ng*h/ml. Eine große interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Parameter wurde allgemein bei SN-38 beobachtet.

An 148 Patienten mit kolorektalem Karzinom, die in einer Phase-II-Studie mit unterschiedlichen Schemata und mit verschiedenen Dosen behandelt wurden, wurden pharmakokinetische Daten von Irinotecan erhoben. Die pharmakokinetischen Parameter, die mittels eines 3-Kompartiment-Modells berechnet wurden, glichen jenen aus Phase-I-Studien. Alle Studien zeigten, dass die Bioverfügbarkeit von Irinotecan und SN-38 proportional mit der verabreichten Irinotecan-Dosis ansteigt. Ihr kinetisches Verhalten ist unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen Zyklen und dem Anwendungsschema.

In vitro betrug die Plasmaproteinbindung für Irinotecan und SN-38 etwa 30-68 % bzw. 95 %.

Untersuchungen mit ¹⁴C-markierter Substanz zur Mengenbilanzierung und zum Metabolismus zeigten, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten Irinotecan-Dosis unverändert ausgeschieden werden, wobei 33 % in den Faeces, hauptsächlich aus der Galle stammend, und 22 % im Urin gefunden werden.

Auf zwei Abbauwegen werden jeweils 12 % einer Dosis metabolisiert:

- Hydrolyse durch eine Carboxylesterase in den aktiven Metaboliten SN-38. SN-38 wird hauptsächlich durch biliäre und renale Elimination ausgeschieden (weniger als 0,5 % der Irinotecan-Dosis). Das SN-38-Glucuronid wird wahrscheinlich im Darm anschließend hydrolysiert.
- Cytochrom-P450 3A-Enzym abhängiger oxidativer Abbau unter Öffnung des äußeren Piperidin-Rings, wodurch APC (ein Aminopentansäurederivat) und NPC (ein primäres Aminderivat) entstehen (siehe Abschnitt 4.5).

Unverändertes Irinotecan ist die hauptsächlich im Plasma vorliegende Verbindung, gefolgt von APC, SN-38-Glucuronid und SN-38. Nur SN-38 besitzt eine signifikante zytotoxische Aktivität. APC hat keine und NPC nur geringe toxische Aktivität.

Bei Patienten mit einer Bilirubinämie zwischen dem 1,5fachen und 3fachen des oberen Normalwertes ist die Irinotecan-Clearance um ca. 40 % reduziert. Bei diesen Patienten führt eine Irinotecan-Dosis von 200 mg/m² zu einer vergleichbaren systemischen Bioverfügbarkeit, wie eine Dosis von 350 mg/m² bei Krebspatienten mit normalen Leberparametern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Einfach- und Mehrfach-Toxizitätsstudien mit Irinotecan wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Die wesentlichen toxischen Wirkungen wurden im hämopoetischen und lymphatischen System gefunden. Bei Hunden wurde über verzögerte einsetzende Diarrhö in Verbindung mit Atrophie und fokaler Nekrose der Darmschleimhaut berichtet. Alopezie wurde ebenfalls bei Hunden beobachtet. Die Intensität dieser Wirkungen war dosisabhängig reversibel.

Die Mutagenität von Irinotecan und SN-38 wurde *in vitro* im Chromosomen-Aberrationstest an CHO-Zellen und *in vivo* im Mikronukleustest an Mäusen gezeigt. Im Ames-Test zeigte sich jedoch kein mutagenes Potential.

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

Irinotecan war bei Ratten und Kaninchen teratogen, in Dosen unterhalb der menschlichen, therapeutischen Dosis. Bei Nachkommen von behandelten Ratten mit äußerlichen Abnormalitäten zeigte sich eine Abnahme der Fertilität. Dies wurde nicht bei morphologisch normalen Nachkommen beobachtet. Bei trächtigen Ratten wurde ein verringertes Plazentagewicht und bei den Nachkommen wurden verminderte fötale Lebensfähigkeit und vermehrte Verhaltensauffälligkeiten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (Ph. Eur.)

Milchsäure

Natriumhydroxid

Wasser für Injektionszwecke

1ml Irinotecan EVER Pharma enthält 0,9 bis 1,8 mg Natrium.

6.2 Inkompatibilitäten

Irinotecan EVER Pharma ist kompatibel mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung und 5 %iger Glucoselösung.

Dieses Arzneimittel sollte nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den in Abschnitt 6.6 erwähnten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 36 Monate

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 bis 25°C und für 48 Stunden unter Lichtschutz bei 2 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 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

2 ml, 6 ml, 20 ml und 25 ml Durchstechflaschen aus braunem Glas beinhalten 2 ml, 5 ml, 15 ml oder 25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Durchstechflaschen sind mit einem Bromobutylgummistopfen verschlossen.

Einzelpackungen und Bündelpackung mit 5 oder 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche à 2 ml Lösung.

Einzelpackungen und Bündelpackung mit 5 oder 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche à 5 ml Lösung.

Einzelpackungen und Bündelpackung mit 5 oder 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche à 15 ml Lösung.

Einzelpackungen und Bündelpackung mit 5 oder 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche à 25 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Irinotecan EVER Pharma ist ein zytotoxisches Produkt. Deswegen sollte den bestehenden Richtlinien zur sicheren Handhabung/Beseitigung von Zytotoxika Folge geleistet werden.

Wie alle antineoplastischen Wirkstoffe muss auch Irinotecan EVER Pharma mit Vorsicht gehandhabt werden. Das Tragen einer Brille, einer Maske und Handschuhen ist erforderlich. Sollte Irinotecan EVER Pharma mit der Haut in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser und Seife abwaschen. Sollte Irinotecan EVER Pharma mit den Schleimhäuten in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser abwaschen.

Zubereitung der Infusionslösung

Irinotecan EVER Pharma-Lösung muss unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.3).

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

7. Inhaber der Zulassung

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Österreich

Mitvertrieb

EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell

8. Zulassungsnummer(n)

90057.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

25. Juni 2013

10. Stand der Information

Oktober 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig