

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irinotecan AmaroX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Das Konzentrat enthält 20 mg/ml Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O (entsprechend 17,33 mg/ml Irinotecan).

Eine Durchstechflasche mit 2 ml enthält 34,66 mg Irinotecan als 40 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O (40 mg/2 ml).

Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 86,65 mg Irinotecan als 100 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O (100 mg/5 ml).

Eine Durchstechflasche mit 15 ml enthält 259,95 mg Irinotecan als 300 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O (300 mg/15 ml).

Eine Durchstechflasche mit 25 ml enthält 433,25 mg Irinotecan als 500 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O (500 mg/25 ml).

Eine Durchstechflasche mit 37,5 ml enthält 649,87 mg Irinotecan als 750 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O (750 mg/37,5 ml).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 45 mg Sorbitol pro Milliliter.

Irinotecan AmaroX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 90 mg Sorbitol (E420) in jeweils 2 ml Lösung, was 90 mg/2 ml entspricht.

Irinotecan AmaroX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 225 mg Sorbitol (E420) in jeweils 5 ml Lösung, was 225 mg/5 ml entspricht.

Irinotecan AmaroX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 675 mg Sorbitol (E420) pro 15 ml Lösung, was 675 mg/15 ml entspricht.

Irinotecan AmaroX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1125 mg Sorbitol (E420) pro 25 ml Lösung, was 1125 mg/25 ml entspricht.

Irinotecan AmaroX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1688 mg Sorbitol (E420) in jeweils 37,5 ml Lösung, was 1688 mg/37,5 ml entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Blassgelbe Lösung frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Irinotecan ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom:

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

Irinotecan ist in Kombination mit Cetuximab indiziert zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermal growth factor receptor)-exprimierendem, metastasiertem kolorektalem Karzinom vom KRAS-Wildtyp, deren metastasierte Erkrankung nicht vorbehandelt ist oder nach Versagen einer Irinotecan-haltigen zytotoxischen Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

In Kombination mit Bevacizumab, 5-Fluorouracil und Folinsäure wird Irinotecan als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.

In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab wird Irinotecan als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nur für Erwachsene. Irinotecan AmaroX Infusionslösung muss in eine periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Empfohlene Dosierung:

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten):

Die empfohlene Dosis für Irinotecan beträgt 350 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten im Abstand von jeweils 3 Wochen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 6.6).

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten):

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil (5FU) und Folinsäure wurde anhand des folgenden Schemas beurteilt (siehe Abschnitt 5.1):

- Irinotecan mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) alle 2 Wochen

Die empfohlene Dosierung für Irinotecan beträgt 180 mg/m² Körperoberfläche, einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten verabreicht, gefolgt von einer Infusion mit Folinsäure und 5-Fluorouracil.

Über Dosierung und Anwendungsweise einer begleitenden Therapie mit Cetuximab informieren Sie sich bitte in der Produktinformation dieses Arzneimittels.

Üblicherweise wird hierbei für Irinotecan die gleiche Dosierung angewendet wie in den letzten Zyklen des vorangegangenen Irinotecan-haltigen Regimes. Irinotecan darf frühestens 1 Stunde nach Ende der Cetuximab-Infusion verabreicht werden.

Über Dosierung und Anwendungsweise von Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab.

Über Dosierung und Anwendungsweise der Capecitabin-Kombination beachten Sie bitte Abschnitt 5.1 und informieren Sie sich in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation von Capecitabin.

Dosisanpassung

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

Bei Beginn eines nachfolgenden Therapiezyklus muss die Dosis von Irinotecan AmaroX und falls zutreffend, von 5-Fluorouracil, gemäß dem schwersten Grad an Nebenwirkungen, die im vorausgegangenen Therapiezyklus beobachtet wurden, verringert werden. Die Behandlung muss um 1 bis 2 Wochen verschoben werden, um die Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Falls angebracht, sollte für die folgenden Nebenwirkungen eine 15- bis 20 %ige Dosisreduktion von Irinotecan und/oder 5-Fluorouracil durchgeführt werden:

- Hämatologische Toxizität (Neutropenie Grad 4, febrile Neutropenie [Neutropenie Grad 3 bis 4 und Fieber Grad 2 bis 4], Thrombozytopenie und Leukopenie [Grad 4])
- Nicht hämatologische Toxizität (Grad 3 bis 4)

Empfehlungen zur Dosisanpassung von Cetuximab in der Kombinationstherapie mit Irinotecan müssen entsprechend der Produktinformation dieses Arzneimittels berücksichtigt werden.

Nach den Angaben in der Fachinformation von Capecitabin wird bei einer Kombination mit Capecitabin bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, eine Reduktion der Anfangsdosis von Capecitabin auf zweimal täglich 800 mg/m² empfohlen. Informieren Sie sich in der Fachinformation von Capecitabin auch über die dort aufgeführten Empfehlungen zu Dosismodifikationen bei Kombinationsregimen.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Irinotecan sollte fortgesetzt werden, bis es zu einer objektiven Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität kommt.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Monotherapie: Bei Patienten mit einem WHO-Performance Status ≤ 2 richtet sich die Anfangsdosis von Irinotecan nach dem Bilirubinspiegel im Blut (bis zum 3-Fachen des oberen Normalwertes (ULN)). Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit von größer als 50 % ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2), wodurch ein erhöhtes Risiko für eine Hepatotoxizität besteht. Deshalb ist bei diesen Patienten das komplette Blutbild wöchentlich zu kontrollieren.

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

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind keine spezifischen Pharmakokinetik-Studien durchgeführt worden. Jedoch muss 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).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung und Verabreichung des Arzneimittels

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der 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)
- Bilirubinwerte über dem 3-Fachen des oberen Normalwertes (siehe Abschnitt 4.4)
- schwere Knochenmarkdepression
- WHO-Performance-Status > 2
- gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5)
- Attenuierte Lebendimpfstoffe (siehe Abschnitt 4.5).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Aufgrund der Art und der Inzidenz des Auftretens von Nebenwirkungen wird Irinotecan in den folgenden Fällen nur nach Abwägung des erwarteten Nutzens gegenüber dem möglichen Risiko der Therapie angewandt werden:

- Bei Patienten mit Risikofaktoren, insbesondere bei Patienten mit einem WHO-Performance-Status = 2.
- In den wenigen seltenen Fällen, in denen es unwahrscheinlich ist, dass die Patienten die Empfehlungen zur Behandlung der Nebenwirkungen einhalten (Notwendigkeit einer sofortigen und andauernden antidiarrhoischen Behandlung kombiniert mit hoher Flüssigkeitseinnahme bei Einsetzen einer verzögerten Diarrhoe). Für solche Patienten wird eine strenge Überwachung im Krankenhaus empfohlen.

Als Monotherapie wird Irinotecan in der Regel im Abstand von jeweils 3 Wochen verordnet. Jedoch kann bei Patienten, die engmaschigerer Kontrollen bedürfen oder die ein besonderes Risiko für eine schwere Neutropenie aufweisen, ein wöchentliches Therapieregime in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5).

Verzögert einsetzende Diarrhoe

Die Patienten müssen auf das Risiko einer verzögert eintretenden Diarrhoe in Kenntnis gesetzt werden, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan und zu jeder Zeit vor dem nächsten Zyklus auftreten kann. In der Monotherapie war die mediane Zeit bis zum Beginn des ersten flüssigen Stuhlgangs der 5. Tag nach einer Infusion mit Irinotecan. Beim Auftreten einer Diarrhoe müssen die Patienten umgehend ihren Arzt informieren und sofort mit der entsprechenden Therapie beginnen.

Zum Patientenkreis mit erhöhtem Diarrhoe-Risiko gehören jene mit vorangegangener Strahlenbehandlung des Abdomens/Beckens, jene mit einer Hyperleukozytose vor Behandlungsbeginn, jene mit einem Performance-Status von ≥ 2 und Frauen. Wird die Diarrhoe nicht richtig behandelt, kann sie lebensbedrohlich sein, besonders bei gleichzeitig bestehender Neutropenie.

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt, muss der Patient beginnen, große Mengen elektrolythaltiger Getränke zu trinken. Eine geeignete antidiarrhoische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Diese antidiarrhoische Therapie wird von der Einrichtung verordnet, die Irinotecan verabreicht hat. Die Patienten müssen die verordneten Arzneimittel direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, sodass sie mit der Behandlung der Diarrhoe unmittelbar bei deren Auftreten beginnen

können. Außerdem müssen sie sofort den behandelnden Arzt bzw. die Krankenhausabteilung, die Irinotecan verabreicht hat, über das Auftreten der Diarrhoe informieren.

Die gegenwärtig empfohlene antidiarrhoische Behandlung besteht aus hohen Dosen von Loperamid (4 mg als Startdosis, dann 2 mg alle 2 Stunden). Diese Behandlung muss für 12 Stunden nach Auftreten des letzten flüssigen Stuhls beibehalten und nicht verändert werden. Wegen des Risikos eines paralytischen Ileus darf Loperamid keinesfalls in dieser Dosierung länger als 48 Stunden ununterbrochen verabreicht werden, jedoch auch nicht weniger als 12 Stunden.

Zusätzlich zu der antidiarrhoischen Behandlung sollte eine prophylaktische Therapie mit Breitbandantibiotika erfolgen, wenn die Diarrhoe mit einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) auftritt.

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

- falls Diarrhoe in Verbindung mit Fieber auftritt
- schwere Diarrhoe (erfordert intravenöse Rehydratation)
- Diarrhoe, die mehr als 48 Stunden nach Einleitung der Hochdosis-Loperamid-Therapie anhält.

Loperamid darf nicht prophylaktisch gegeben werden, auch nicht bei Patienten, bei denen es in vorangegangenen Behandlungszyklen zu einer verzögerten Diarrhoe kam.

Für Patienten mit schwerer Diarrhoe wird eine Dosisreduktion bei den 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. Die Patienten müssen über das Risiko der Neutropenie und die Bedeutung von Fieber aufgeklärt werden. Eine febrile Neutropenie (Körpertemperatur > 38 °C und Neutrophile ≤ 1000 Zellen/mm³) muss dringend im Krankenhaus intravenös mit Breitbandantibiotika behandelt werden.

Bei Patienten, die an schweren hämatologischen Nebenwirkungen litten, wird bei nachfolgenden Therapiezyklen eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer Diarrhoe besteht ein erhöhtes Risiko von Infektionen und Hämatotoxizität. Bei Patienten mit schwerer Diarrhoe müssen die kompletten Blutbilder bestimmt werden.

Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität

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

Obwohl eine genaue Dosisreduzierung der Anfangsdosis nicht festgelegt wurde, sollte eine reduzierte Anfangsdosis von Irinotecan für Patienten in Betracht gezogen werden, die UGT1A1-schlechte Metabolisierer sind, insbesondere für Patienten, denen Dosen > 180 mg/m² verabreicht werden oder für gebrechliche Patienten. Für Dosisempfehlungen bei dieser Patientenpopulation sollten die geltenden klinischen Richtlinien berücksichtigt werden. Spätere Dosen können je nach individueller Verträglichkeit der Behandlung erhöht werden.

Eine UGT1A1-Genotypisierung kann zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhoe eingesetzt werden. Der klinische Nutzen einer Genotypisierung vor

der Behandlung ist jedoch ungewiss, da der UGT1A1-Polymorphismus nicht für die gesamte Toxizität der Irinotecan-Therapie verantwortlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des ULN ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2), wodurch das hämatotoxische Risiko erhöht ist. Deshalb ist bei diesen Patienten das komplette Blutbild wöchentlich zu kontrollieren. Bei Patienten, deren Bilirubinwerte über dem 3-Fachen des oberen Normalwertes liegen siehe Abschnitt 4.3.

Übelkeit und Erbrechen

Vor jeder Behandlung mit Irinotecan wird die prophylaktische Behandlung mit einem Antiemetikum empfohlen. Übelkeit und Erbrechen wurden häufig berichtet. Patienten mit Erbrechen verbunden mit verzögert einsetzender Diarrhoe sind zur Behandlung so schnell wie möglich stationär aufzunehmen.

Akutes cholinerges Syndrom

Beim Auftreten eines akuten cholinergen Syndroms (definiert als früh einsetzende Diarrhoe und andere Anzeichen und Symptomen wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Myosis und erhöhter Speichelfluss) muss Atropinsulfat (0,25 mg subkutan), falls klinisch nicht kontraindiziert, verabreicht werden (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.

Respiratorische Erkrankungen

Während der Therapie mit Irinotecan treten gelegentlich interstitielle Lungenerkrankungen in Form von Lungeninfiltraten auf. Interstitielle Lungenerkrankungen können letal enden. Risikofaktoren, die mit der Entstehung von interstitiellen Lungenerkrankungen in Verbindung gebracht werden können, schließen die Anwendung pneumotoxischer Arzneimittel, einer Strahlenbehandlung und koloniestimulierender Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während der Irinotecan-Therapie engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden.

Extravasation

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

Ältere Patienten

Aufgrund der größeren Häufigkeit eingeschränkter biologischer Funktionen, insbesondere der Leberfunktion, muss die Dosierung bei älteren Patienten vorsichtig angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Chronisch entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss

Solange ein Darmverschluss vorliegt dürfen Patienten nicht mit Irinotecan behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktion

Es wurden Erhöhungen des Serumkreatinins oder Blut-Harnstoff-Stickstoffs beobachtet. Es gab Fälle von akutem Nierenversagen. Diese Ereignisse wurden im Allgemeinen auf die Komplikationen einer Infektion oder eine Dehydrierung im Zusammenhang mit Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe

zurückgeführt. Seltene Fälle einer Nierenfunktionsstörung aufgrund eines Tumorlyse-Syndroms wurden auch 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

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

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

Gefäßerkrankungen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Irinotecan und starken Inhibitoren (z.B. Ketoconazol) oder Induktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Apalutamid) von CYP3A4 kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die verbunden mit Diarrhoe und/oder Erbrechen unter Episoden von Dehydratation oder unter einer Sepsis litten.

Verhütung bei gebärfähigen Frauen/Männern:

Aufgrund der potenziellen Genotoxizität müssen Frauen im gebärfähigen Alter, während der Behandlung und für 6 Monate nach der letzten Irinotecan-Dosis eine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Aufgrund der potenziellen Genotoxizität müssen Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter, während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Irinotecan-Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Stillen

Aufgrund möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen sollte das Stillen für die Dauer der Therapie mit Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (siehe Abschnitt 2). Sorbit ist eine Quelle für Fructose. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Bei Babys und Kleinkindern (unter 2 Jahren) kann HFI noch nicht diagnostiziert werden. Arzneimittel (die Fructose enthalten), die intravenös verabreicht werden, können bei Personen mit HFI lebensbedrohliche Wirkungen haben und sollten in dieser Population nicht verabreicht werden, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Vor der Anwendung dieses Arzneimittels muss bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese im Hinblick auf HFI-Symptome erhoben werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) 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 die Plasmaspiegel von SN-38. Daher darf Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotecan verabreicht werden.

Attenuierte Lebendimpfstoffe (z. B. Gelbfieber-Impfstoff): Risiko einer generalisierten Reaktion auf Impfstoffe, 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 können eine verstärkte Glucuronidierung und eine verstärkte biliäre Exkretion bei der Verminderung der Exposition gegenüber Irinotecan und dessen Metaboliten eine Rolle spielen.

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

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

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

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

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

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

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

Vorsicht bei der Anwendung

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

Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen

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

Neuromuskulär blockierende Wirkstoffe: Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und neuromuskulär blockierenden Wirkstoffen kann nicht ausgeschlossen werden. Da Irinotecan Anticholinesterase-Aktivität aufweist, können 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 der potenziellen Genotoxizität müssen Frauen im gebärfähigen Alter, während der Behandlung und für 6 Monate nach der letzten Irinotecan-Dosis eine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der potenziellen Genotoxizität müssen Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter, während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Irinotecan-Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor. Irinotecan hat sich bei Tieren als embryotoxisch und teratogen erwiesen (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf Ergebnissen aus Tierstudien und dem Wirkungsmechanismus von Irinotecan darf Irinotecan daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, sofern nicht unbedingt erforderlich.

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

Stillen

Die verfügbaren Daten sind begrenzt, deuten jedoch darauf hin, dass Irinotecan und sein Metabolit in die Muttermilch übergehen. Wegen möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen muss das Stillen daher für die Dauer der Behandlung mit Irinotecan unterbrochen werden (siehe Abschnitte **4.3 und 4.4**).

Fertilität

Es liegen keine Humandaten zur Wirkung von Irinotecan auf die Fertilität vor. Bei Tieren wurden Nebenwirkungen von Irinotecan auf die Fertilität der Nachkommen dokumentiert (siehe Abschnitt 5.3). **Vor Beginn der Einnahme von Irinotecan sollten die Patienten eine Beratung über eine Spermakonservierung in Betracht ziehen**

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

Irinotecan hat einen moderaten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten vor dem möglichen Auftreten von Schwindel oder Sehstörungen gewarnt werden, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan auftreten können, und angewiesen werden, beim Auftreten dieser Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

KLINISCHE STUDIEN

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

Die häufigsten ($\geq 1/10$) dosislimitierenden Nebenwirkungen von Irinotecan sind verzögert einsetzende Diarrhoe (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 cholinergisches Syndrom beobachtet.

Die hauptsächlichen Symptome wurden definiert als früh einsetzende Diarrhoe 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/m² in der Monotherapie berichtet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Nebenwirkungen, berichtet unter Irinotecan-Monotherapie (350 mg/m ² alle 3 Wochen)		
Systemorganklasse nach MedDRA	Häufigkeitsgruppe	Nebenwirkung
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	Diarrhoe
	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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Monotherapie)

Schwere Diarrhoe wurde bei 20 % der Patienten, die die Empfehlungen für die Behandlung von Diarrhoe Folge leisteten, beobachtet. In 14 % der auswertbaren Zyklen trat schwere Diarrhoe auf. Im Median erfolgte das Einsetzen des ersten flüssigen 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). Von den auswertbaren Zyklen wiesen 18 % eine Neutrophilenzahl unter 1.000 Zellen/mm³ auf, darunter 7,6 % mit einer Neutrophilenzahl von 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/100 ml und 0,9 % mit Hämoglobinwerten < 6,5 g/100 ml).

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 Rekonstitution.

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

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

Pyrexie ohne Infektionen oder begleitende schwere Neutropenie traten 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.

Ein vorübergehender, leichter bis mäßiger Anstieg des Serumkreatininspiegels wurde bei 7,3 % der Patienten beobachtet.

KOMBINATIONSTHERAPIE

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf 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 (z.B. 88 % akneforme Dermatitis). Über die Nebenwirkungen der Kombination von Irinotecan mit Cetuximab informieren Sie sich bitte ausschließlich in der Fachinformation.

Bei mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan behandelten Patienten berichtete Nebenwirkungen schließen, zusätzlich zu den unter einer Capecitabin-Monotherapie oder verglichen mit einer Capecitabin-Monotherapie mit größerer Häufigkeit gesehen, ein: *Sehr häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade*: Thrombose/Embolie. *Häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade*: Überempfindlichkeitsreaktion, 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.

Bei mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab behandelten Patienten berichtete Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 schließen, zusätzlich zu den unter einer Capecitabin-Monotherapie oder verglichen mit einer Capecitabin-Monotherapie mit größerer Häufigkeit gesehen, ein: *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 bedeutende Risiko im Zusammenhang mit der zusätzlichen Gabe von Bevacizumab zu einem Bolus Irinotecan/5-FU/FA. Zusätzlich gab es einen geringen Anstieg Chemotherapie-Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 von Diarrhoe und Leukopenie bei diesem Regime verglichen mit Patienten, die eine Bolusdosis Irinotecan/5-FU/FA alleine erhielten. Weitere Information über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab entnehmen Sie bitte der jeweiligen Fachinformation von Bevacizumab.

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

Sicherheitsdaten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien zeigen sehr häufig auftretende, möglicherweise oder wahrscheinlich behandlungsbedingte Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 oder 4 gemäß NCI in den MedDRA-Systemorganklassen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Erkrankungen der Haut und des 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 behandelt wurden.

Nebenwirkungen, berichtet unter Irinotecan in Kombinationstherapie (180 mg/m² alle 2 Wochen)		
Systemorganklasse nach MedDRA	Häufigkeitsgruppe	Nebenwirkung
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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Kombinationstherapie)

Schwere Diarrhoe wurde bei 13,1 % der Patienten, die den Empfehlungen zur Behandlung der Diarrhoe folgten, beobachtet. In 3,9 % der auswertbaren Zyklen trat schwere Diarrhoe auf. Es wurde eine geringere Häufigkeit von schwerer **Übelkeit** (2,1 %) und **Erbrechen** (2,8 %) bei den Patienten beobachtet.

Verstopfung 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/100 ml).

Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 32,6 % der Patienten und in 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 traten bei 6,2 % der Patienten in der Kombinationstherapie auf.

Laboruntersuchungen: Vorübergehendes Ansteigen (Grad 1 und 2) der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins beim Fehlen von 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. Grad 4 wurde nicht beobachtet.

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

Seltene Fälle von Hypokaliämie und Hyponatriämie wurden zumeist in Verbindung mit Diarrhoe 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, gastrointestinaler Monila Befall, Hypomagnesiämie, Hautausschlag, kutane Zeichen, Gangstörung, Konfusion, Kopfschmerz, Synkope, Hitzewallung, Bradykardie, Harnwegsinfektion, Brustschmerzen, erhöhtes 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).

Systemorganklasse nach MedDRA	Nebenwirkung
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	• Hypersensitivitätsreaktion • anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	• Dehydratation (aufgrund von Diarrhoe 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‡
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	• intestinale Verstopfung

Gastrointestinaltrakts	• Ileus: Fälle von Ileus ohne vorhergehende Kolitis wurden berichtet • Megakolon • gastrointestinale Blutung • Kolitis; in einigen Fällen erschwert durch Ulzeration, Blutung, Ileus oder Infektion • Typhlitis • ischämische Kolitis • ulzerative Kolitis • symptomatisch oder asymptomatisch erhöhte Pankreasenzyme • intestinale Perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	• Steatohepatitis • Hepatische Steatose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	• Hautreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	• Muskelkontraktionen oder -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 im Serum erhöht • Lipase erhöht • Hypokaliämie • Hyponatriämie meistens verbunden mit Diarrhoe und Erbrechen • Transaminasen erhöht (z.B. AST und ALT) bei fehlenden progredienten • Lebermetastasen wurden sehr selten berichtet
* z. B. <i>Pneumocystisjirovecii</i> Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, systemische Candidiasis. † z. B. Herpes Zoster, Influenza, Reaktivierung einer Hepatitis B und Kolitis durch Zytomegalovirus. ‡ Unregelmäßige Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten beobachtet, die Episoden von Dehydrierung, verbunden mit Diarrhoe und/oder Erbrechen, oder Sepsis entwickelten.	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gab Berichte von Überdosierung nach Dosen bis etwa zum Doppelten der empfohlenen therapeutischen Dosis, was tödlich sein kann. Die signifikantesten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren schwere Neutropenie und schwere Diarrhoe.

Behandlung

Ein Antidot für Irinotecan ist nicht bekannt. Es sollten maximal unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, um eine Dehydratation infolge einer Diarrhoe zu vermeiden und um infektiöse Komplikationen zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatischer Topoisomerase-I-Hemmer, ATC-Code: L01CE02

Wirkmechanismus

Experimentelle 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, das sich in gereinigter Topoisomerase I als aktiver als Irinotecan und gegen verschiedene murine und humane Tumorzelllinien 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-Glycoprotein(MDR) nicht signifikant beeinflusst. Irinotecan und SN 38 zeigten zytotoxische Wirkungen gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien.

Weiterhin besitzt Irinotecan eine breite In-vivo-Antitumorstoffwirkung gegen murine Tumormodelle (PO3-Adenokarzinom am Ductus pancreaticus, MA16/C-Mamma-Adenokarzinom, C38- und C51-Kolon-Adenokarzinome) und gegen humane Xenotransplantate (Co-4-Kolon-Adenokarzinom, Mx-1-Mamma-Adenokarzinom, ST-15- und SC-16-Gastro-Adenokarzinome). Irinotecan ist auch wirksam gegen Tumore, die das P-Glycoprotein(MDR) aufweisen (Vincristin- und Doxorubicin-resistente P388-Leukämien).

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

Klinische Daten

Kombinationsbehandlung als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom

Bei der Kombinationstherapie mit Folinsäure und 5-Fluorouracil

Es wurde eine Phase-III-Studie mit 385 nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt. Die Patienten wurden entweder mit dem 2-wöchentlichen oder dem wöchentlichen Dosierungsregime behandelt (siehe Abschnitt 4.2). An Tag 1 des 2-wöchentlichen Regimes wird Irinotecan mit 180 mg/m² KO verabreicht. Dieser Gabe folgt eine Infusion mit Folinsäure (200 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und mit 5-Fluorouracil (400 mg/m² KO als intravenöser Bolus, gefolgt von 600 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 22 Stunden). An Tag 2 wird die Gabe von Folinsäure und 5-Fluorouracil in derselben Dosierung wiederholt. Bei dem wöchentlichen Regime werden 80 mg/m² KO Irinotecan verabreicht, es folgt eine Infusion mit Folinsäure (500 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und danach 5-Fluorouracil (2.300 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 24 Stunden) über 6 Wochen.

Die Wirksamkeit von Irinotecan wurde bei 198 behandelten Patienten der Kombinationstherapie mit den oben beschriebenen zwei Dosierungsregimen beurteilt:

	Kombinationsregime (n=198)	Wöchentlich (n=50)	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 Wirkungsdauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		p=0,043		NS	
Mediane Wirkungs- und Stabilisierungs- dauer (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Wert	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediane Zeitspanne bis zum Therapieversagen (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Wert	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediane Überlebenszeit (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Wert	p=0,028		NS		p=0,041	

5-FU: 5-Fluorouracil

FA: Folsäure

NS: Nicht signifikant

*: Gemäß Analyse der Per-Protokoll-Population

Im wöchentlichen Dosierungsregime trat schwere Diarrhoe bei 44,4 % der Patienten in der Irinotecan-Kombinationsgruppe und bei 25,6 % in der 5-FU/FA-Behandlungsgruppe auf. Schwere Neutropenie (Neutrophile < 500 Zellen/mm³) trat bei 5,8 % der Patienten in der Irinotecan-Kombinationsgruppe und bei 2,4 % der Patienten in der 5-FU/FA-Behandlungsgruppe auf.

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

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens ermittelt. Eine definitive Verschlechterung trat in den Irinotecan-Behandlungsgruppen durchweg später ein. Die Entwicklung des Global health status/QoL scale (QL) (= Allgemeiner Gesundheitsstatus) verlief in der Irinotecan-Kombinationsgruppe leicht besser. Obwohl nicht signifikant, zeigt dies eine Wirksamkeit der Irinotecan-Kombinationstherapie ohne Auswirkung auf Lebensqualität.

Bei Kombinationstherapie mit Bevacizumab

Eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte klinische Phase III Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan + 5-FU/FA als Erstlinientherapie bei metastasiertem kolorektalem Karzinom untersucht (Studie AVF2107g). Das Hinzufügen von Bevacizumab zur Kombination Irinotecan + 5-FU/FA führte zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Gesamtüberlebenszeit. Der anhand der Gesamtüberlebenszeit beurteilte klinische Nutzen konnte in allen vorab festgelegten Patienten-Subgruppen beobachtet werden.

Diese wurden u.a. nach Alter, Geschlecht, dem Performance-Status, der Lokalisation des Primärtumors, der Anzahl betroffener Organe und der Dauer der metastasierten Erkrankung gebildet. Es wird auch auf die Fachinformation von Bevacizumab verwiesen. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit auf Studie AVF2107g sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst.

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotecan/5-FU/FA + Placebo	Arm 2 Irinotecan/5-FU/FA + Bevacizumab^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
Wirkungsdauer		
Median (Monate)	7,1	10,4
Perzentile 25 bis 75 (Monate)	4,7 - 11,8	6,7 - 15,0

^a 5 mg/kg alle 2 Wochen

^b Im Vergleich zum Kontrollarm

Bei Kombinationstherapie mit Cetuximab

EMR 62202-013: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ohne Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung wurde die Kombination von Cetuximab mit Irinotecan + 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 klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

	Gesamtpopulation		KRAS-Wildtyp-Population	
Variable/Statistik	Cetuximab + FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab + FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95%-KI)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
p-Wert	0,0038		0,0025	
PFS				
Hazard Ratio (95%-KI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-Wert	0,0479		0,0167	

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

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/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan in der First-line-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. 820 Patienten wurden randomisiert entweder einer sequentiellen Therapie (n = 410) oder einer Kombinationstherapie (n = 410) zugeteilt. Die sequentielle Therapie bestand aus einer First-line-Behandlung mit Capecitabin (1.250 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage), einer Second-line-Behandlung mit Irinotecan (350 mg/m² an Tag 1) und einer Third-line-Behandlung mit Capecitabin (1.000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² an Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus einer First-line-Behandlung mit Capecitabin (1.000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Irinotecan (250 mg/m² an Tag 1) (XELIRI) und einer Second-line-Behandlung mit Capecitabin (1.000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² 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 bis 6,2 Monate) bei Capecitabin-Monotherapie und 7,8 Monate (95%-KI: 7,0 bis 8,3 Monate) bei 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 Anfangsdosis von 800 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab in der First-line-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. 115 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan (XELIRI) und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (800 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Irinotecan (200 mg/m² als Infusion über 30 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten an 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/m² zweimal täglich über 14 Tage gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Oxaliplatin (130 mg/m² als Infusion über 2 Stunden an Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen). Das progressionsfreie Überleben betrug nach 6 Monaten in der Intent-to-treat-Population 80 % für XELIRI plus Bevacizumab gegenüber 74 % bei XELOX plus Bevacizumab. Die Gesamtansprechrate (vollständiges Ansprechen plus teilweises Ansprechen) betrug 45 % für XELOX plus Bevacizumab gegenüber 47 % bei XELIRI plus Bevacizumab.

Bei der Monotherapie als Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom

Klinische Studien der Phasen II/III wurden mit mehr als 980 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt, die in dreiwöchentlichem Abstand behandelt wurden und auf eine vorangegangene 5-FU-Therapie nicht angesprochen haben. Die Wirksamkeit von Irinotecan wurde bei 765 Patienten untersucht, bei denen zu Beginn der Studie ein Fortschreiten der Erkrankung unter 5-FU dokumentiert war.

	Phase III					
	Irinotecan versus unterstützende Maßnahmen			Irinotecan versus 5-FU		
	Irinotecan n=183	Unterstützende Behandlung n=90	p-Werte	Irinotecan n=127	5-FU n=129	p-Werte
progressionsfreie Überlebensrate 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

mediane Überlebenszeit (Monate)	9,2*	6,5	0,0001	10,8*	8,5	0,0351
---------------------------------	------	-----	--------	-------	-----	--------

NE: Nicht ermittelt;

*: Statistisch signifikante Differenz

Bei Phase-II-Studien, die mit 455 Patienten durchgeführt wurden, die alle 3 Wochen behandelt wurden, war die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten 30 % und die mediane Überlebenszeit betrug 9 Monate. Die mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung betrug 18 Wochen.

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Dosierungsregime mit einer Dosierung von 125 mg/m² KO, verabreicht als intravenöse Infusion über 90 Minuten für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Behandlungspause. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Beim Vergleich des wöchentlichen Dosierungsregimes, bei dem 193 Patienten mit einer Eingangsdosierung von 125 mg/m² KO behandelt wurden, und dem 3-wöchentlichen Dosierungsregime wurde ein vergleichbares Sicherheitsprofil beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls betrug 11 Tage.

Bei der Kombinationstherapie mit Cetuximab nach dem Versagen einer Irinotecanhaltigen Zytostatikabehandlung

Die Wirksamkeit einer Kombination von Cetuximab mit Irinotecan wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Die Kombinationsbehandlung erhielten insgesamt 356 Patienten mit EGFR-exprimierendem, metastasierten kolorektalen Karzinom, bei denen eine Irinotecan enthaltene zytotoxische Therapie kürzlich versagt hatte, und die einen Karnofsky Performance Status von mindestens 60 aufwiesen, von denen die Mehrzahl aber einen Karnofsky Performance Status ≥ 80 hatte.

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

IMCL CP02-9923: In dieser einarmigen, offenen Studie wurde die Kombinationsbehandlung bei 138 Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsdaten dieser Studien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

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 bis 29,1	121 (55,5)	48,6 bis 62,2	4,1	2,8 bis 4,3	8,6	7,6 bis 9,6
IMCL CP02 -9923	138	21 (15,2)	9,7 bis 22,3	84 (60,9)	52,2 bis 69,1	2,9	2,6 bis 4,1	8,4	7,2 bis 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7 bis 18,1	36 (32,4)	23,9 bis 42,0	1,5	1,4 bis 2,0	6,9	5,6 bis 9,1

KI = Konfidenzintervall; DCR = Disease control rate (Patienten mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 6 Wochen); ORR = Objektive Response-Rate (Patienten mit komplettem Ansprechen oder partiellem Ansprechen); OS = Overall survival time (Gesamtüberlebenszeit); PFS = Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)

In der Wirksamkeit war die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Irinotecan der Monotherapie mit Cetuximab hinsichtlich der objektiven Ansprechrate (ORR), der Krankheits-Kontrollrate (DCR) und dem progressionsfreien Überleben (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/m² 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 ng·h/ml bzw. 451 ng·h/ml. Bei SN-38 ist generell eine große interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter zu beobachten.

Verteilung

Die Phase-I-Studie an 60 Patienten mit einem Dosierungsregime einer 30-minütigen intravenösen Infusion von 100 bis 750 mg/m² alle 3 Wochen zeigte ein Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) von 157 l/m².

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

Biotransformation

Untersuchungen mit ¹⁴C-markierter Substanz zur Mengenbilanzierung und zum Metabolismus haben gezeigt, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten Irinotecan-Dosis als unverändertes Arzneimittel ausgeschieden werden, 33 % in den Faeces, hauptsächlich über die Galle, und 22 % im Urin.

Über zwei Stoffwechselwege werden jeweils mindestens 12 % einer Dosis metabolisiert:

- Hydrolyse durch eine Carboxylesterase in den aktiven Metaboliten SN-38, SN-38 wird hauptsächlich durch Glukuronidierung und weiter durch biliäre und renale Elimination ausgeschieden (weniger als 0,5 % der Irinotecan-Dosis). Das SN-38-Glukuronid wird anschließend wahrscheinlich im Darm hydrolysiert.
- Cytochrom P450 3A abhängige Oxidation mit resultierender Öffnung des äußeren Piperidin-Rings mit Bildung von APC (Aminoderivat) und NPC (primäres Aminderivat) (siehe Abschnitt 4.5).

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

Elimination

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten mit einer Dosierung von 30 Minuten intravenöser 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 terminalen Eliminationshalbwertszeit von 13,8 Stunden.

Bei Patienten mit einer Bilirubinämie zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des oberen Normalwertes ist die Irinotecan-Clearance um ca. 40 % reduziert. Bei diesen Patienten führt eine Irinotecan-Dosis von 200 mg/m² zu einer Arzneimittlexposition im Plasma, die der nach 350 mg/m² bei Krebspatienten mit normalen Leberparametern beobachteten vergleichbar ist.

Linearität/Nichtlinearität

Eine Populationspharmakokinetik 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 haben gezeigt, 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 Zusammenhänge

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

Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität

Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase 1A1 (UGT1A1) ist an der metabolischen Deaktivierung von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, zum inaktiven SN-38-Glucoronid (SN-38G) beteiligt.

Das UGT1A1-Gen ist hoch polymorph, was zu einer Variabilität der metabolischen Kapazität der einzelnen Personen führt. Die am besten charakterisierten genetischen Varianten von UGT1A1 sind UGT1A1*28 und UGT1A1*6. Diese Variationen und andere angeborene Mängel bei der UGT1A1-Expression (wie das Crigler-Najjar- und Gilbert-Syndrom) sind mit verringerter Aktivität dieser Enzyme assoziiert.

Patienten, die UGT1A1-schlechte Metabolisierer sind (z. B. homozygot für UGT1A1*28- oder *6-Varianten), haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen wie Neutropenie und Durchfall nach Verabreichung von Irinotecan als Folge einer SN-38-Akkumulation. Nach Daten aus mehreren Metaanalysen ist das Risiko bei Patienten, die Irinotecan-Dosen von $>180 \text{ mg/m}^2$ erhalten, höher (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö kann eine UGT1A1-Genotypisierung durchgeführt werden. Homozygot für UGT1A1*28 tritt mit einer Häufigkeit von 8-20 % in der europäischen, afrikanischen, nah-östlichen und lateinamerikanischen Bevölkerung auf. Die *6-Variante ist in diesen Populationen fast nicht vorhanden. In der ost-asiatischen Bevölkerung beträgt die Häufigkeit von *28/*28 etwa 1-4%, 3-8% für *6/*28 und 2-6% für *6/*6. In der zentral- und südasiatischen Bevölkerung liegt die Häufigkeit von *28/*28 bei etwa 17 %, 4 % für *6/*28 und 0,2 % für *6/*6.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Mutagenität von Irinotecan und SN-38 wurde *in vitro* im Chromosomenaberrationstest an CHO-Zellen und *in vivo* im Mikronukleustest an Mäusen gezeigt.

Im Ames-Test zeigte sich jedoch kein mutagenes Potenzial.

Bei Ratten, die einmal wöchentlich über 13 Wochen mit einer Maximaldosis von 150 mg/m^2 (das ist weniger als die Hälfte der für den Menschen empfohlenen Dosis) behandelt wurden, sind 91 Wochen nach Beendigung der Behandlung keine behandlungsbedingten Tumoren festgestellt worden.

Einfach- und Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Die wesentlichen toxischen Wirkungen wurden im hämatopoetischen und lymphatischen System gefunden. Bei Hunden wurde über eine verzögert einsetzende Diarrhoe in Verbindung mit Atrophie und fokaler Nekrose der Darmschleimhaut berichtet. Alopezie wurde ebenfalls bei Hunden beobachtet.

Der Schweregrad dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel.

Reproduktion

Irinotecan war teratogen in Ratten und Kaninchen bei Dosen unterhalb der humantherapeutischen Dosis. Bei Ratten zeigten die Jungtiere behandelter Tiere mit externalen Abnormalitäten eine erniedrigte Fertilität. Dies wurde bei morphologisch normalen Jungtieren nicht beobachtet. Bei

schwangeren Ratten zeigte sich ein erniedrigtes Plazentagewicht und beim Nachwuchs kürzeres fötales Überleben und eine Zunahme von abnormalem Verhalten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (Ph.Eur.)
Milchsäure
Natriumhydroxid
Salzsäure 36 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

Das Arzneimittel ist gebrauchsfertig und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre

Die Irinotecan AmaroX-Lösung ist mit Natriumchlorid (0,9 % (w/v) Infusionslösung und Glucose 5 % (w/v) Infusionslösungen für bis zu 28 Tage physikalisch und chemisch stabil, wenn sie in PVC-Behältern bei 5 °C und aufbewahrt wird vor Licht geschützt. Bei Lichteinwirkung wurde eine physikalisch-chemische Stabilität von bis zu 3 Tagen nachgewiesen.

Es wird jedoch empfohlen, die Infusionslösungen unmittelbar vor der Anwendung zuzubereiten und die Infusion so bald wie möglich nach der Zubereitung zu beginnen, um das mikrobiologische Risiko zu verringern. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Benutzers und sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Für 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/15 ml, 500 mg/25 ml

Braune, röhrenförmige Durchstechflaschen aus Typ-1-Glas, verschlossen mit Gummistopfen.

Für 750 mg/37,5 ml

Braune Durchstechflaschen aus geformtem Typ-1-Glas, verschlossen mit Gummistopfen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Wie andere antineoplastische Mittel muss Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O mit Vorsicht zubereitet und gehandhabt werden. Die Verwendung von Brille, Maske und Handschuhen ist erforderlich.

Falls Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O-Lösung oder die Infusionslösung mit der Haut in Berührung kommt, sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen. Falls Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O-Lösung oder die Infusionslösung mit den Schleimhäuten in Berührung kommt, sofort mit Wasser spülen.

Vorbereitung für die intravenöse Infusionsverabreichung:

Wie alle anderen injizierbaren Arzneimittel muss die Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O-Lösung aseptisch zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.3).

Wenn in den Durchstechflaschen oder nach Verdünnung ein Niederschlag beobachtet wird, sollte das Arzneimittel gemäß den Standardverfahren für zytotoxische Mittel entsorgt werden.

Die erforderliche Menge Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O-Lösung aseptisch mit einer kalibrierten Spritze aus der Durchstechflasche entnehmen und in einen 250-ml-Infusionsbeutel oder eine 250-ml-Infusionsflasche mit entweder Natriumchlorid (0,9 %) Infusionslösung oder Glucose (5 %) Infusionslösungen injizieren. Die Infusion sollte dann durch manuelle Drehung gründlich gemischt werden.

Entsorgung:

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind gemäß den örtlichen Vorschriften für die Entsorgung zytotoxischer Substanzen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amarox Pharma GmbH
Hans-Stießberger-Str. 2 a
85540 Haar
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7006044.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

09.11.2023

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig