



Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Konzentrat enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O, entsprechend 17,33 mg/ml Irinotecan. Jede 2 ml, 5 ml, 15 ml oder 25 ml Durchstechflasche Irinotecan Aurobindo enthält 40 mg, 100 mg, 300 mg oder 500 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 45 mg Sorbitol pro Milliliter Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Irinotecan Aurobindo wird zur Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem Dickdarm-/Mastdarmkrebs angewendet:

- 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 5-Fluorouracil enthaltenden Regime nicht angesprochen haben.

In Kombination mit Cetuximab wird Irinotecan bei Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-exprimierendem metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs mit KRAS-Wildtyp angewendet, deren metastasierte Erkrankung nicht vorbehandelt ist oder die auf eine vorausgegangene Irinotecan-haltige Chemotherapie nicht mehr ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

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

In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab wird Irinotecan als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nur für Erwachsene. Irinotecan Aurobindo Infusionslösung soll in die periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Empfohlene Dosierung

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten):

Die empfohlene Dosierung für Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O beträgt 350 mg/m² Körperoberfläche (KO), verabreicht als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten im Abstand von jeweils 3 Wochen (siehe auch Abschnitte 6.6 und 4.4).

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten):

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FA) wurden mit dem folgenden Regime ermittelt (siehe Abschnitt 5.1):

- Irinotecan Aurobindo mit 5-FU/FA alle 2 Wochen

Die empfohlene Dosierung für Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O 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 Aurobindo sollte 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 Diarrhö verabreicht werden.

Bei Beginn eines nachfolgenden Therapiezyklus sollte die Dosis von Irinotecan Aurobindo und falls nötig, von 5-FU, gemäß dem schwersten Grad an Nebenwirkungen, die im vorausgegangenen Therapiezyklus beobachtet wurden, verringert werden. Die Behandlung sollte 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 Aurobindo und/oder 5-FU durchgeführt werden:

- Hämatologische Nebenwirkungen (Neutropenie Grad 4, febrile Neutropenie [Neutropenie Grad 3 bis 4 und Fieber Grad 2 bis 4], Thrombozytopenie und Leukopenie [Grad 4]),
- Nicht-hämatologische Nebenwirkungen (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 Aurobindo sollte fortgesetzt werden, bis eine objektive Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit verminderter Leberfunktion

Monotherapie:

Bei Patienten mit WHO-Performance-Status ≤ 2 richtet sich die Anfangsdosis von Irinotecan Aurobindo nach dem Bilirubinspiegel, sofern dieser das 3-Fache des oberen Normalwertes nicht überschreitet. Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit von größer 50 % 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 mit einem Bilirubinwert bis zum 1,5-Fachen des oberen Normalwertes beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan Aurobindo 350 mg/m²
- Bei Patienten mit einem Bilirubinwert zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des oberen Normalwertes beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan Aurobindo 200 mg/m²
- Patienten mit einem Bilirubinwert über dem 3-Fachen des oberen Normalwertes sollten nicht mit Irinotecan Aurobindo behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kombinationstherapie:

Es liegen keine Daten für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Patienten mit verminderter Nierenfunktion

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind keine spezifischen Pharmakokinetik-Studien durchgeführt worden. Jedoch sollte die Dosierung in dieser Patientengruppe wegen häufigerem Auftreten der Verminderung biologischer Funktionen sorgfältig angepasst werden. Diese Patientengruppe bedarf einer intensiveren Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan bei Kindern ist noch nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Zu ergreifende Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels.

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung finden Sie in Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4).
- Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Bilirubinwerte über dem 3-Fachen des oberen Normalwertes (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Störung der Knochenmarkfunktion.
- WHO-Performance-Status > 2.
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5).
- Attenuierte Lebendimpfstoffe (siehe Abschnitt 4.5).

Über zusätzliche Gegenanzeigen von Cetuximab, 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 Aurobindo sollte auf medizinische Einrichtungen beschränkt bleiben, die auf den Umgang mit zytotoxischer Chemotherapie spezialisiert sind, und sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten Onkologen erfolgen.

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

- Bei Patienten mit Risikofaktoren, insbesondere bei WHO-Performance-Status = 2.
- In seltenen Fällen, in denen eine mangelnde Befolgung der Ratschläge bezüglich des Umgangs mit unerwünschten Ereignissen (sofortige und andauernde antidiarrhoische Behandlung zusammen mit Einnahme großer Flüssigkeitsmengen bei Einsetzen einer verzögerten Diarrhö) abzusehen ist, wird eine strikte stationäre Überwachung des Patienten empfohlen.

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

Verzögert einsetzende Diarrhö

Die Patienten sind auf das Risiko einer verzögert eintretenden Diarrhö, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan und zu jeder Zeit vor dem nächsten Zyklus auftreten kann, aufmerksam zu machen. Der durchschnittliche Zeitpunkt des Auftretens des ersten flüssigen Stuhlgangs war bei der Monotherapie der 5. Tag nach einer Infusion mit Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O. Beim Auftreten einer Diarrhö sollten die Patienten umgehend ihren Arzt informieren und sofort mit der entsprechenden Therapie beginnen.

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

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt, sollte der Patient beginnen, große Mengen Flüssigkeit mit Elektrolyten zu trinken. Eine geeignete antidiarrhoische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Diese antidiarrhoische Therapie wird von der Einrichtung verordnet, die Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O verabreicht hat. Die Patienten sollten die verordneten Arzneimittel direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, so dass sie mit der Behandlung der Diarrhö unmittelbar bei deren Auftreten beginnen können. Außerdem müssen sie sofort den behandelnden Arzt bzw. die Krankenhausabteilung, die Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O verabreicht hat, über das Auftreten der Diarrhö informieren.

Die gegenwärtig empfohlene antidiarrhoische Behandlung besteht aus hohen Dosen von Loperamid (4 mg als Startdosis, dann 2 mg alle 2 Stunden). Diese Behandlung sollte bis 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. Die Therapie mit Loperamid sollte nicht weniger als 12 Stunden betragen.

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

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

- falls Diarrhö in Verbindung mit Fieber auftritt.
- beim Auftreten einer schweren Diarrhö (erfordert intravenöse Rehydratation).
- falls eine Diarrhö nach entsprechender Hochdosis-Loperamid-Therapie über 48 Stunden anhält.

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

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

Blut

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.

Es wird empfohlen, während der Irinotecan-Behandlung einmal wöchentlich das Differenzialblutbild zu kontrollieren. Die Patienten sollten über das Risiko der Neutropenie und die Bedeutung von Fieber aufgeklärt werden. Fieberhafte Neutropenie (Körpertemperatur > 38 °C und Neutrophile ≤ 1000 Zellen/mm³) ist dringend mit intravenös zu verabreichenden Breitbandantibiotika im Krankenhaus zu behandeln.

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



Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Bei Patienten mit schwerer Diarrhö besteht ein erhöhtes Risiko von Infektionen und Hämatotoxizität. Bei Patienten mit schwerer Diarrhö sollte das komplette Blutbild kontrolliert werden.

Verminderte Leberfunktion

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus sollten Leberfunktions-tests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Bilirubinspiegeln zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des oberen Normalwertes 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. Irinotecan darf nicht bei Patienten eingesetzt werden, 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. Über Übelkeit und Erbrechen ist häufig berichtet worden. Patienten mit Erbrechen im Zusammenhang mit verzögerter Diarrhö sollten so schnell wie möglich stationär behandelt werden.

Akutes cholinerges Syndrom

Beim Auftreten eines akuten cholinergen Syndroms (definiert als früh einsetzende Diarrhö und andere Anzeichen und Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Myosis und erhöhter Speichelfluss) sollte Atropinsulfat (250 µg 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.

Vorsicht ist geboten bei Asthma-Patienten. Bei Patienten mit akutem schweren cholinergen Syndrom in der Anamnese wird die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat zusammen mit nachfolgenden Dosen von Irinotecan empfohlen.

Respiratorische Funktionsstörungen

Unter 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, umfassen den Einsatz von lungentoxischen Arzneimitteln, Strahlenbehandlung und koloniestimulierenden Faktoren. 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 eingeschränkter Leberfunktion, sollte die Dosierung bei älteren Patienten vorsichtig angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Chronisch entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss

Solange der Darmverschluss nicht beseitigt ist, dürfen Patienten nicht mit Irinotecan Aurobindo behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktion

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

Strahlentherapie

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

Herzerkrankungen

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.

Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität

Patienten, die UGT1A1 schlecht verstoffwechseln, wie z. B. Patienten mit Gilbert-Syndrom (z. B. homozygot für UGT1A1*28- oder *6-Varianten), haben ein erhöhtes Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö nach einer Irinotecan-Behandlung. 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-arme 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 Diarrhö 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).

Sonstiges

Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotension oder Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die an Dehydratation in Verbindung mit einer Diarrhö und/oder Erbrechen, oder an Sepsis litten.

Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Männern:

Aufgrund des Potenzials für Genotoxizität sollten Patientinnen mit Fortpflanzungspotential darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und 6 Monate nach der letzten Dosis Irinotecan eine hochwirksame Empfängnisverhütung anzuwenden.

Aufgrund des Potenzials für Genotoxizität sollte männlichen Patienten, die Partnerinnen im gebärfähigen Alter haben, geraten werden, während der Behandlung und 3 Monate nach der letzten Dosis Irinotecan eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Stillen

Aufgrund des Potenzials von Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen sollte das Stillen für die Dauer der Irinotecan-Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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

Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Johanniskraut: Abnahme der Plasmaspiegel 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*) angewendet wurde, sank die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN 38) um 42 %. Deswegen sollte Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotecan angewendet werden.

Attenuierte Lebendimpfstoffe (z. B. Gelbfieber-Impfstoff): Risiko generalisierter Reaktionen auf Impfstoffe, möglicherweise tödlich. Die gleichzeitige Anwendung ist während der Behandlung mit Irinotecan und für 6 Monate nach Absetzen der Chemotherapie kontraindiziert. Getötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; die Reaktion auf solche Impfstoffe kann jedoch vermindert sein.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)

Die gleichzeitige Anwendung 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 verringerten Exposition gegenüber Irinotecan, SN 38 und SN 38-Glucuronid und reduzierten pharmakodynamischen Wirkungen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-induzierenden antikonvulsiven Arzneimitteln zu einer verminderten Exposition gegenüber Irinotecan, SN 38 und SN 38-Glucuronid sowie zu verringerten pharmakodynamischen Wirkungen führt. Die Wirkungen solcher antikonvulsiver Arzneimittel spiegelten sich in einer Verringerung der AUC von SN 38 und SN 38G um 50 % oder mehr wider. Zusätzlich zur Induktion von CYP3A4-Enzymen können eine verstärkte Glucuronidierung und eine verstärkte biliäre Ausscheidung eine Rolle bei der Verringerung der Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten spielen. Zusätzlich mit Phenytoin: Risiko der Exazerbation von Krampfanfällen, die aus verminderter digestiver Phenytoin-Absorption resultieren, verursacht durch zytotoxische Arzneimittel.

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

Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol zu einer Abnahme der AUC von APC um 87 % und zu einer Erhöhung der AUC von SN 38 um 109 % im Vergleich zu allein verabreichtem Irinotecan führte.

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

Risiko einer Erhöhung der systemischen Exposition gegenüber SN 38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan. Ärzte sollten dies berücksichtigen, wenn die Kombination unvermeidlich ist.

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

Risiko einer Zunahme der Irinotecan-Toxizität aufgrund einer Verringerung des Irinotecan-Metabolismus durch Crizotinib oder Idelalisib.

Vorsicht bei der Anwendung

Vitamin-K-Antagonisten: Erhöhtes Risiko für Blutungen und thrombotische Ereignisse bei Tumorerkrankungen. Wenn Vitamin-K-Antagonisten angezeigt sind, wird eine häufigere Überwachung der INR (International Normalised Ratio) notwendig.

Zu beachtende gleichzeitige Anwendung

Immunsuppressiva: (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus):

Übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation.

Arzneimittel zur neuromuskulären Blockade: Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und Arzneimittel zur neuromuskulären Blockade kann nicht ausgeschlossen werden. Da Irinotecan Anticholinesterase-Wirkung aufweist, könnten Arzneimittel mit Anticholinesterase-Wirkung die neuromuskuläre Blockade von Suxamethonium verlängern und die neuromuskuläre Blockierung von nicht depolarisierenden Medikamenten antagonisieren.

Andere Kombinationen

5-Fluorouracil/Folinsäure: Die gleichzeitige Gabe von 5-Fluorouracil/Folinsäure bei einer Kombinationstherapie verändert die Pharmakokinetik von Irinotecan nicht.

Bevacizumab: Wie die Ergebnisse einer diesbezüglichen Interaktionsstudie zeigten, hat Bevacizumab keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Irinotecan und dessen aktiven Metaboliten SN38. Jedoch schließt dies nicht einen Anstieg der Toxizitäten aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften aus.

Cetuximab: Es gibt keinen Hinweis 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

Kontrazeption

Aufgrund des Potenzials für Genotoxizität sollten Patientinnen mit Fortpflanzungspotential darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und 6 Monate nach der letzten Dosis Irinotecan eine hochwirksame Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des Potenzials für Genotoxizität sollte männlichen Patienten, die Partnerinnen im gebärfähigen Alter haben, geraten werden, während der Behandlung und 3 Monate nach der letzten Dosis Irinotecan eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte 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 der Tierstudien und dem Wirkmechanismus von Irinotecan darf daher Irinotecan Aurobindo während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn nicht unbedingt notwendig.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten die Irinotecan-Therapie erst nach Abschluss einer bestehenden Schwangerschaft beginnen. Eine Schwangerschaft sollte ebenfalls vermieden werden, wenn der Partner Irinotecan verabreicht bekommt.

Stillzeit

Die verfügbaren Daten sind begrenzt, doch es wird angenommen, dass Irinotecan und seine Metaboliten über die Muttermilch ausgeschieden werden. Folglich besteht ein Nebenwirkungspotenzial für gestillte Kinder. Das Stillen soll deshalb für die Dauer der Irinotecan-Behandlung unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Fertilität

Es liegen keine Informationen für den Menschen bezüglich des Effekts von Irinotecan auf die Fertilität vor. Bei Tieren wurden Nebenwirkungen von Irinotecan auf die Fertilität des Nachwuchses dokumentiert (siehe Abschnitt 5.3). Bevor Sie mit der Verabreichung von Irinotecan Aurobindo beginnen, sollten Sie die Patienten über die Konservierung von Gameten beraten.



Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Irinotecan Aurobindo hat einen mäßigen 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 Diarrhö (mehr als 24 Stunden nach Verabreichung) und Störungen des Blutsystems, einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

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

Sehr häufig wurde ein schweres transientes akutes cholinergisches Syndrom beobachtet.

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

MONOTHERAPIE

Die folgenden Nebenwirkungen, für die ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Gabe von Irinotecan gesehen wird, wurden von 765 Patienten bei der empfohlenen Dosis von 350 mg 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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Monotherapie)

Schwere Diarrhö wurde bei 20 % der Patienten, die den Empfehlungen für den Umgang mit Diarrhö Folge leisteten, beobachtet. In 14 % der auswertbaren Zyklen trat schwere Diarrhö auf. Im Median erfolgte das Einsetzen des ersten flüssigen Stuhls an Tag 5 nach der Infusion von Irinotecan.

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

Obstipation wurde bei weniger als 10 % der Patienten beobachtet.

Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % schwer (Neutrophile < 500 Zellen/mm³). In den auswertbaren Zyklen traten in 18 % Neutrophilenzahlen unter 1.000 Zellen/mm³ auf, darunter 7,6 % mit Neutrophilenzahlen unter 500 Zellen/mm³. An Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

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

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

Anämie wurde bei etwa 58,7 % der Patienten berichtet (8 % mit Hämoglobinwerten < 8 g/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 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 Pa-

tienten in der Monotherapie ohne progrediente Lebermetastasen beobachtet.

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

KOMBINATIONSTHERAPIE

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z. B. 88 % akneiforme 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 gesehenen, 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 gesehenen, 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-Fluorouracil/Folinsäure. Zusätzlich gab es einen geringen Anstieg Chemotherapie-Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 von Diarrhö und Leukopenie bei diesem Regime verglichen mit Patienten, die eine Bolusdosis Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure alleine erhielten. Weitere

Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Information über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab entnehmen Sie bitte der jeweiligen Fachinformation von Bevacizumab.

Irinotecan wurde in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei metastasiertem Kolorektalkrebs untersucht.

Sicherheitsdaten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien zeigen sehr

häufig beobachtete NCI der Grade 3 oder 4, möglicherweise oder wahrscheinlich zusammenhängende Nebenwirkungen des Blutes und Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.

Die folgenden Nebenwirkungen, welche möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von Irinotecan zu-

rückzuführen sind, wurden bei 145 Patienten berichtet, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure alle 2 Wochen mit der empfohlenen Dosierung von 180 mg/m² KO behandelt wurden.

Siehe Tabelle 2.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, berichtet unter Irinotecan-Monotherapie (350 mg/m² 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	Diarrhö
	Sehr häufig	Erbrechen
	Sehr häufig	Übelkeit
	Sehr häufig	Bauchschmerzen
	Häufig	Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	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

Tabelle 2: Nebenwirkungen, berichtet unter Irinotecan-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 Unterhautzellgewebes	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



Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Kombinationstherapie)

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

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.

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 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 bei fehlenden progredienten Lebermetastasen wurde bei 15 %, 11 %, 11 % bzw. 10 % der Patienten beobachtet. Vorübergehende Grade 3 wurden bei 0 %, 0 %, 0 % bzw. 1 % der Patienten beobachtet. Kein Grad 4 wurde beobachtet.

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

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

WEITERE NEBENWIRKUNGEN BERICHTET IN KLINISCHEN STUDIEN MIT WÖCHENTLICHEM IRINOTECAN-REGIME

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

ERFAHRUNGEN NACH MARKTEINFÜHRUNG

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

Siehe Tabelle 3 auf der folgenden Seite.

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 gibt Berichte von Überdosierungen nach Dosen von bis zu etwa dem Zweifachen der empfohlenen therapeutischen Dosis, die möglicherweise lebensbedrohlich sein können. Die dabei festgestellten signifikantesten Nebenwirkungen waren schwere Neutropenie und Diarrhö.

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Wirkstoffe
ATC Code: L01CE02

Wirkmechanismus

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 aktiver erwies als Irinotecan in gereinigter Topoisomerase I und für mehrere Tumorzelllinien von Mäusen und Menschen auch zytotoxischer ist als Irinotecan. 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* Antitumorstärke gegen Maus-Tumormodelle (PO3 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 Tumoren, 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 Dickdarm- oder Mastdarmkrebs

Bei der Kombinationstherapie mit Folinsäure und 5-Fluorouracil

Es wurde eine Phase-III-Studie mit 385 nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Krebs durchgeführt.

Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Tabelle 3

Systemorganklasse nach MedDRA	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	- pseudomembranöse Kolitis, von denen eine als bakteriell bedingt dokumentiert wurde (<i>Clostridium difficile</i>) - Sepsis - Pilzinfektionen^a - Virusinfektionen^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie mit Anti-Thrombozyten-Antikörpern
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	- Dehydratation (aufgrund von Diarrhö und Erbrechen) - Hypovolämie
Erkrankungen des Immunsystems	- Hypersensitivität - anaphylaktische Reaktion
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 Gastrointestinaltrakts	- intestinale Verstopfung - 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 - symptomatische oder asymptomatisch erhöhte Pankreasenzyme - intestinale Perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	- Hepatische Steatose - Steatohepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Infusionsstelle
Untersuchungen	- Amylase im Serum erhöht - Lipase erhöht - Hypokaliämie - Hyponatriämie meistens verbunden mit Diarrhö und Erbrechen - Transaminasen erhöht (z. B. AST und ALT) bei fehlenden progredienten Lebermetastasen wurden sehr selten berichtet
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Krämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	- Nierenfunktionsstörung und akutes Nierenversagen generell bei Patienten mit Infektionen und/oder reduziertem Volumen aufgrund schwerer gastrointestinaler Toxizität* - Niereninsuffizienz*
Gefäßerkrankungen	Hypotonie*

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

^b z. B. Herpes Zoster, Influenza, Hepatitis B-Reaktivierung, Zytomegalievirus-Colitis.

* Unregelmäßige Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten beobachtet, die Episoden von Dehydrierung, verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen, oder Sepsis entwickelten.



Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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 Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O 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 Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O verabreicht, es folgt eine Infusion mit Folinsäure (500 mg/m² KO als intravenöse Infusion über zwei Stunden) und danach 5-Fluorouracil (2300 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 24 Stunden) über 6 Wochen.

Die Wirksamkeit von Irinotecan Aurobindo wurde bei 198 behandelten Patienten der Kombinationsstudie mit den oben beschriebenen zwei Dosierungsregimen ermittelt:

Siehe Tabelle 4.

Im wöchentlichen Dosierungsregime trat schwere Diarrhö 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 mittlere 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

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. 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. Weitere Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation von Bevacizumab.

Die Wirksamkeitsdaten der Studie AVF2107g sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5.

Tabelle 4: Kombinationstherapie

	Kombinationsregime (n = 198)		Wöchentlich (n = 50)		Alle 2 Wochen (n = 148)	
	Irinotecan Aurobindo +5-FU/FS	5-FU/FS	Irinotecan Aurobindo +5-FU/FS	5-FU/FS	Irinotecan Aurobindo +5-FU/FS	5-FU/FS
Ansprechrate (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-Werte	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Monate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Werte	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Mittlere Ansprechdauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Werte	NS		p = 0,043		NS	
Mittlere Ansprech- und Stabilisationsdauer (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Werte	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mittlere Zeit bis zum Versagen der Behandlung (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Werte	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Mittlere Gesamtüberlebenszeit (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Werte	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5-FU : 5-Fluorouracil

FS : Folinsäure

NS : Nicht signifikant

* : Gemäß Analyse der per-Protokoll-Population

Tabelle 5: Kombination mit Bevacizumab

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotecan + 5-FU/FS und Placebo	Arm 2 Irinotecan + 5-FU/FS und Avastin ^a
Patientenzahl	411	402
Gesamtüberlebenszeit		
Median (Monate)	15,6	20,3
95%-KI	14,29 bis 16,99	18,46 bis 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 bis 39,6	39,9 bis 49,8
p-Wert		0,0036
Response-Dauer		
Median (Monate)	7,1	10,4
Perzentile 25 bis 75 (Monate)	4,7 bis 11,8	6,7 bis 15,0

^a 5 mg/kg alle 2 Wochen

^b Im Vergleich zum Kontrollarm

Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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 plus 5-Fluorouracil-/Folinsäure-Infusionen (5-FU/FS) (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 Tabelle 6 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 6.

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 An-

fangsdosis 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.

Tabelle 6

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

KI = Konfidenzintervall

FOLFIRI = Irinotecan plus intravenöses 5-FU/FA

ORR = Objektive Response-Rate (Patienten mit komplettem Ansprechen oder teilweisem Ansprechen)

PFS = Progressionsfreies Überleben

Tabelle 7: Monotherapie

	Phase III					
	Irinotecan versus Supportive Care			Irinotecan versus 5-FU		
	Irinotecan n = 183	Supportive Care 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 der Monotherapie als Zweitlinien-therapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs

Klinische Studien der Phasen II/III wurden mit mehr als 980 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Krebs 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 mit bei Studieneintritt unter 5-FU dokumentiert progredienter Erkrankung ermittelt.

Siehe Tabelle 7.

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 als intravenöse Infusion über 90 Minuten behandelt wurden. Die Behandlung erfolgte über 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,



Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

bei dem 193 Patienten mit einer Eingangsdosierung von 125 mg/m² KO behandelt wurden, und dem 3-wöchentlichen Dosierungsregime wurde ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil beobachtet. Die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls betrug 11 Tage.

Bei der Kombinationstherapie mit Cetuximab nach dem Versagen einer Irinotecan-haltigen Zytostatika-behandlung

Die Wirksamkeit einer Kombination von Cetuximab mit Irinotecan wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Insgesamt erhielten 356 Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs und einem Karnofsky-Index von mindestens 60 (bei der Mehrzahl der Patienten lag ein Karnofsky-Index von ≥ 80 vor), die auf eine vorangegangene Irinotecan-haltige Chemotherapie nicht mehr angesprochen hatten, die Kombinationstherapie.

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 Tabelle 8 zusammengefasst. Siehe Tabelle 8.

In der Wirksamkeit war die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Irinotecan der Monotherapie mit Cetuximab hinsichtlich der objektiven Ansprechrates (ORR), der Krankheitskontrollrate (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 betrugen die mittleren Plasmakonzentrationen von Irinotecan und SN 38 7,7 µg/ml bzw. 56 ng/ml und die mittleren AUC-Werte 34 µgh/ml bzw. 451 ngh/ml. Eine große interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Parameter wurde allgemein bei SN 38 beobachtet.

Verteilung

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten, in der alle 3 Wochen 100 bis 750 mg/m² als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht wurden, betrug das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) 157 l/m².

Biotransformation

Untersuchungen mit ¹⁴C-markierter Substanz zur Mengenbilanzierung und zum Metabolismus zeigten, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten 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 Glukuronidierung und weiter durch biliäre und renale Elimination ausgeschieden (weniger als 0,5 % der Irinotecan-Dosis). Das SN 38-Glucuronid wird wahrscheinlich im Darm anschließend hydrolysiert.
- Oxidativer Abbau durch Cytochrom P450 3A unter Öffnung des äußeren Piperidin-Rings, wodurch APC (ein Glutaminsäurederivat) 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.

Elimination

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten, in der alle 3 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. Die mittlere Plasmahalbwertszeit 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. SN 38 zeigte ein zweiphasiges Eliminationsprofil mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit 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 vergleichbaren Exposition, wie eine Dosis von 350 mg/m² bei Krebspatienten mit normalen Leberparametern.

Linearität/Nichtlinearität

Eine Populationspharmakokinetik-Analyse von Irinotecan wurde bei 148 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom durchgeführt, die in Phase-II-Studien mit verschiedenen Schemata und in unterschiedlichen Dosen behandelt wurden. Pharmakokinetische Parameter, die mit einem Drei-Kompartiment-Modell abgeschätzt wurden, waren ähnlich denen, die in Phase-I-Studien beobachtet wurden. Alle Studien haben gezeigt, dass die Exposition gegenüber Irinotecan (CPT-11) und SN 38 proportional mit der verabreichten CPT-11-Dosis zunimmt. Ihre Pharmakokinetik ist unabhängig von der Anzahl der vorherigen Zyklen und des Verabreichungsplans.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehung(en)

Die Intensität der Haupttoxizitäten, die bei Irinotecan auftreten (z. B. Leukoneutropenie und Diarrhö), hängt mit der Exposition (AUC) gegenüber dem Ausgangswirkstoff und dem Metaboliten SN 38 zusammen. Signifikante Korrelationen wurden zwischen hämatologischer Toxizität (Abnahme der weißen Blutkörperchen und neutrophilen Granulozyten bei Nadir) oder Diarrhöintensität und sowohl den Irinotecan- als auch den SN 38-AUC-Werten in der Monotherapie beobachtet.

Tabelle 8: Kombination mit Cetuximab

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

KI = Konfidenzintervall

DCR = Disease Control Rate (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)

Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Patienten mit verminderter UGT1A1-Aktivität

Die Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) ist an der metabolischen Deaktivierung von SN 38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, zu inaktivem SN 38-Glucuronid (SN 38G) beteiligt. Das UGT1A1-Gen ist sehr polymorph, was zu unterschiedlichen Stoffwechselkapazitäten bei den einzelnen Personen führt. Die am besten charakterisierten genetischen Varianten von UGT1A1 sind UGT1A1*28 und UGT1A1*6. Diese Varianten und andere angeborene Defizite in der UGT1A1-Expression (wie das Gilbert-Syndrom und Crigler-Najjar) sind mit einer verminderten Aktivität dieses Enzyms verbunden.

Patienten, die UGT1A1 schlecht verstoffwechseln (z. B. homozygot für UGT1A1*28- oder *6-Varianten), haben ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen wie Neutropenie und Durchfall nach Verabreichung von Irinotecan als Folge der SN 38-Akkumulation. Nach Daten aus mehreren Meta-Analysen ist das Risiko bei Patienten, die Irinotecan-Dosen von >180 mg/m² erhalten, höher (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö kann eine UGT1A1-Genotypisierung durchgeführt werden. Die homozygote UGT1A1*28-Variante kommt mit einer Häufigkeit von 8–20 % in der europäischen, afrikanischen, nahöstlichen und lateinamerikanischen Bevölkerung vor. Die *6-Variante ist in diesen Populationen fast nicht vorhanden. In der ostasiatischen 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 Chromosomen-Aberrationstest 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/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 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 verzögerte Diarrhö in Verbindung mit Atrophie und fokaler Nekrose der Darmschleimhaut berichtet. Alopezie wurde ebenfalls bei Hunden beobachtet.

Die Intensität dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel.

Reproduktion

Irinotecan war teratogen in Ratten und Kaninchen bei Dosen unterhalb der therapeutischen humanen Dosis. Bei Ratten zeigte sich, wenn die Elterntiere behandelt waren, bei den Jungtieren mit äußeren Fehlbildungen eine erniedrigte Fertilität. Dies wurde bei morphologisch normalen Jungtieren nicht beobachtet. Bei schwangeren Ratten zeigte sich erniedrigtes Plazentagewicht und beim Nachwuchs kürzeres fötales Überleben und erhöhtes abnormales Verhalten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420)

Milchsäure

Natriumhydroxid und Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes auf 3,5)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln außer den in Abschnitt 6.6 genannten gemischt werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Anbruch

Der Inhalt der Durchstechflasche muss unmittelbar nach Anbruch verbraucht werden.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Anwendungsstabilität des Arzneimittels nach Verdünnung mit den empfohlenen Lösungsmitteln für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 6.6) wurde über 24 Stunden bei 30 °C und über 48 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus muss das Produkt unmittelbar nach Verdünnung verwendet werden, auch wenn Öffnungs- und Verdünnungsmethode das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination ausschließen. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Lagerbedingungen nach Rekonstitution siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Braunglas (Typ I) mit Bromobutylgummverschluss und Metallkappe (Aluminium) mit Polypropylenscheibe. Die Durchstechflasche ist mit oder ohne Schutzhülle verpackt.

Packungsgrößen

- 1 Durchstechflasche mit 2 ml
- 1 Durchstechflasche mit 5 ml
- 5 Durchstechflasche mit 5 ml
- 1 Durchstechflasche mit 15 ml
- 1 Durchstechflasche mit 25 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Wie alle antineoplastischen Wirkstoffe muss auch Irinotecan Aurobindo mit Vorsicht gehandhabt werden. Die Verdünnung muss unter sterilen Bedingungen durch geschultes Personal an einem speziell dafür vorgesehenen Platz erfolgen. Es müssen Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Kontakt mit Haut und Schleimhäuten getroffen werden.

Zubereitung der Infusionslösung

Irinotecan Aurobindo ist nur zur intravenösen Infusion vorgesehen, nachdem es mit den empfohlenen Lösungsmitteln verdünnt wurde: Entweder 0,9 % Natriumchloridlösung zur Infusion oder 5 % Glucoselösung zur Infusion. Die benötigte Menge Irinotecan Aurobindo mit einer kalibrierten Spritze unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche entnehmen und in eine(n) 250 ml Infusionsbeutel/Infusionsflasche injizieren. Die Infusionslösung muss durch manuelles Drehen gründlich gemischt werden.

Wenn in der Durchstechflasche oder nach Rekonstitution ein Niederschlag zu sehen ist, sollte das Arzneimittel den üblichen Standards für zytostatische Wirkstoffe entsprechend entsorgt werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei Herstellung von Irinotecan Aurobindo Infusionslösung

1. Es sollten ein Schutzraum und Schutzhandschuhe verwendet und ein Schutzkittel getragen werden.
2. Geöffnete Packungen wie Injektionsflaschen und Infusionsbeutel sowie benutzte Kanülen, Spritzen, Katheter, Röhrchen und Reste von Zytostatika müssen als Sondermüll angesehen werden und unterliegen lokalen Richtlinien zur Handhabung von GEFÄHRSTOFFEN.
3. Im Falle eines Verschüttens sind untenstehende Anweisungen zu befolgen:
 - es ist Schutzkleidung zu tragen
 - zerbrochenes Glas muss in einem ABFALLBEHÄLTER FÜR



Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

GEFAHRSTOFFE gesammelt werden

- kontaminierte Oberflächen müssen mit reichlich kaltem Wasser gründlich gereinigt werden
- die gereinigten Oberflächen müssen anschließend gründlich abgetrocknet werden und das hierzu verwendete Material muss als GEFAHRSTOFFABFALL entsorgt werden.

4. Sollte Irinotecan Aurobindo mit der Haut in Kontakt kommen, sofort mit viel fließendem Wasser und anschließend mit Wasser und Seife abwaschen. Im Falle eines Kontaktes mit den Schleimhäuten sofort gründlich mit Wasser abwaschen. Wenn Sie irgendwelche Beschwerden haben, suchen Sie einen Arzt auf.

5. Sollte Irinotecan Aurobindo mit den Augen in Kontakt kommen, spülen Sie diese mit reichlich Wasser. Suchen Sie umgehend einen Augenarzt auf.

Entsorgung

Alle Materialien, die zur Verdünnung oder Verabreichung verwendet wurden oder die auf andere Weise mit Irinotecan in Kontakt gekommen sind, sollten den üblichen Standards für zytostatische Wirkstoffe entsprechend entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMER

67989.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Dezember 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

12.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig