

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 45,00 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Blass gelbe, klare Lösung mit einem pH-Wert von 3,5 und einer Osmolarität von 305 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

In Kombination mit Cetuximab ist Irinotecan zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-exprimierendem metastasiertem kolorektalem Karzinom nach Versagen einer Irinotecan-haltigen zytotoxischen Therapie angezeigt.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur für Erwachsene.

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

Empfohlene Dosierung

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten)

Die empfohlene Dosis von Irinotecan beträgt 350 mg/m², verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 90 Minuten alle drei Wochen (siehe Abschnitt 4.4 und 6.6).

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten)

- Irinotecan mit 5-Fluorouracil und Folinsäure
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil

(5-FU) und Folinsäure (FA) wurde anhand des folgenden Schemas beurteilt (siehe Abschnitt 5.1):

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

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

Dosisanpassung

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

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

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

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

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

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

Behandlungsdauer

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

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Monotherapie

Bei Patienten mit WHO Performance Status ≤2 richtet sich die Anfangsdosis von Irino-

tecancan nach dem Bilirubin-Spiegel im Blut (bis zum 3fachen des oberen Normalwertes). Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit von mehr als 50% ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2) und daher das Risiko einer Hämatotoxizität erhöht. Deshalb ist bei dieser Patientengruppe eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchzuführen.

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

Kombinationstherapie

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Kinder

Irinotecan sollte bei Kindern nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

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

4.3 Gegenanzeigen

- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O oder einem der in Abschnitt 6.1 gelisteten sonstigen Bestandteile von Irinotecan cell pharm in der Vorgeschichte.
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Bilirubinwerte über dem 3fachen des oberen Normalwertes (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).
- Schwere Störung der Knochenmarkfunktion.
- WHO Performance Status >2.
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Wenn Irinotecan als Monotherapie angewendet wird, wird es im Allgemeinen mit dem dreiwöchigen Behandlungsschema verordnet. Jedoch kann bei Patienten, die einer engmaschigeren Verlaufskontrolle bedürfen oder ein besonderes Risiko für eine schwere Neutropenie haben, das wöchentliche Dosierungsschema in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5).

Verzögert einsetzende Diarrhoe

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

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

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

Fachabteilung, die Irinotecan verabreicht hat, informieren, sobald und wenn eine Diarrhoe auftritt.

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

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

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

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

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

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

Hämatologie

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

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel zwischen dem 1,5 und 3-fachen des oberen Normalwertes ist, aufgrund der Abnahme der Irinotecan-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) und folglich eines erhöhten hämatotoxischen Risikos, eine wöchentliche

Kontrolle des kompletten Blutbildes durchzuführen. Irinotecan darf nicht an Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel > dem 3-fachen des oberen Normalwertes verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Übelkeit und Erbrechen

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

Akutes cholinerges Syndrom

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom auftritt (definiert als früh einsetzende Diarrhoe und verschiedene andere Anzeichen und Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Pupillenverengung und erhöhter Speichelfluss), sollte, sofern nicht klinisch kontraindiziert, Atropinsulfat (0,25 mg subkutan) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Asthma-Patienten. Bei Patienten, bei denen ein akutes und schweres cholinerges Syndrom aufgetreten ist, wird für nachfolgende Dosen von Irinotecan die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat empfohlen.

Respiratorische Funktionsstörungen

Während der Therapie mit Irinotecan tritt gelegentlich eine interstitielle Lungenerkrankung auf, die sich in Form von Lungeninfiltraten darstellt. Diese Erkrankung kann tödlich verlaufen. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung lungentoxischer Arzneimittel, Strahlenbehandlung und koloniestimulierender Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während einer 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 bei älteren Patienten größeren Häufigkeit verminderter biologischer Funktionen, insbesondere der Leberfunktion, sollte die Wahl der Dosis bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Darmverschluss

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit Herzerkrankungen

Myokardiale ischämische Ereignisse wurden nach Irinotecan-Therapie überwiegend bei Patienten berichtet, die an Herzerkrankungen, anderen bekannten Risikofaktoren

für Herzerkrankungen litten oder zuvor eine zytotoxische Chemotherapie erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

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

Effekte von Immunsuppressiva/erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Die Anwendung von Lebend- oder attenuierte Lebendimpfstoffe bei Patienten, die durch chemotherapeutische Arzneimittel einschließlich Irinotecan immunsupprimiert sind, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten vermieden werden, die Irinotecan erhalten. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; allerdings kann die Antwort auf solche Impfstoffe abgeschwächt sein.

Sonstiges

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Irinotecan cell pharm nicht anwenden.

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

scheidung bei der verminderten Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten eine Rolle spielen.

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen die Metabolisierung von Arzneimitteln durch Cytochrom P450 3A4 hemmen (z.B. Ketoconazol) oder induzieren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin). Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit einem Inhibitor/Induktor dieses Stoffwechselweges kann die Metabolisierung von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

In einer kleinen pharmakokinetischen Studie, in der eine Dosis von 350 mg/m² Irinotecan gleichzeitig mit 900 mg Johanniskraut (Hypericum perforatum) verabreicht wurde, wurde eine 42%/ige Reduktion der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten SN-38 beobachtet. Johanniskraut erniedrigt den Plasmaspiegel von SN-38 und sollte deshalb nicht zusammen mit Irinotecan angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Atazanavir-Sulfat. Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir-Sulfat, einem CYP3A4- und UGT1A1-Inhibitor, kann zu einer erhöhten systemischen Exposition von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, führen. Behandelnde Ärzte sollten dies bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel beachten.

Häufige Interaktionen aller Zytotoxika:

Die Anwendung von Antikoagulantien ist aufgrund erhöhten Risikos thrombotischer Ereignisse bei Tumorerkrankungen üblich. Wenn Vitamin-K-Antagonisten als Antikoagulantien angezeigt sind, wird eine häufigere Überwachung der INR (International Normalised Ratio) notwendig. Dies ist begründet durch die enge therapeutische Breite der Vitamin-K-Antagonisten, durch die hohe intra-individuelle Variabilität der Blut-Thrombogenität und durch die Möglichkeit der Interaktion zwischen oralen Antikoagulantien und Chemotherapeutika gegen Krebs.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

- Gelbfieber-Impfstoffe: Risiko generalisierter Reaktionen auf die Impfstoffe

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

- Attenuierte Lebendimpfstoffe (ausgenommen Gelbfieber): Risiko systemischer, möglicherweise tödlicher Krankheit (z. B. Infektionen). Das Risiko ist bei Patienten erhöht, die bereits wegen ihrer zugrunde liegenden Krankheit immunsupprimiert sind.

Anwendung von inaktivierten Impfstoffen, wenn vorhanden (Poliomyelitis)

- Phenytoin: Risiko der Exacerbation von Krampfanfällen, die aus verminderter gesteigerter Phenytoin-Absorption resultieren, verursacht durch zytotoxische Arzneimittel.

Zu beachtende gleichzeitige Anwendung

- Ciclosporin, Tacrolimus: Exzessive Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation

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

In einer Studie (AVF2107g) waren die Irinotecan-Konzentrationen ähnlich bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA (125 mg/m² Irinotecan, 500mg/m² 5-FU und 20mg/m² FA, verabreicht in wiederholten 6-Wochen-Zyklen, bestehend aus wöchentlicher Behandlung für 4 Wochen, gefolgt von einem 2-Wochen-Rest) alleine oder in Kombination mit Bevacizumab erhielten. In einer Untergruppe der Patienten (ca. 30 pro Behandlungsarm) wurden die Konzentrationen von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, analysiert. Im Vergleich zu Irinotecan/5-FU/FA alleine waren die Konzentrationen von SN-38 bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten, im Durchschnitt um 33% höher. Aufgrund der hohen Inter-Patienten-Variabilität und der begrenzten Stichprobe ist ungewiss, ob der beobachtete Anstieg der Plasmaspiegel von SN-38 auf Bevacizumab zurückzuführen war. Eine geringfügige Zunahme der Nebenwirkungen Durchfall und Leukopenie trat auf. Bei den Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten, wurde häufiger über eine Dosisreduktion des Irinotecan berichtet. Bei Patienten, bei denen sich unter der Kombination Bevacizumab und Irinotecan eine schwere Diarrhoe, Leukopenie oder Neutropenie entwickelt, muss die Irinotecandosis, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor. Irinotecan erwies sich bei Tieren als embryotoxisch und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf den Ergebnissen aus Tierversuchen und dem Wirkmechanismus von Irinotecan sollte diese Substanz nicht während der Schwangerschaft, insbesondere nicht während des ersten Trimesters angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Die Vorteile einer Behandlung sollten gegenüber den möglichen Risiken für den Fötus in jedem einzelnen Fall abgewogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Fertilität

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

Stillzeit

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

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

Die Patienten sollten vor der Möglichkeit von Schwindelgefühl oder Sehstörungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan auftreten können, gewarnt und angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf die durch Irinotecan verursachten. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich berichteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z.B. 88% akneforme Hautausschläge). Beachten Sie daher auch die Produktinformation von Cetuximab. Über die Nebenwirkungen der Kombination von Irinotecan mit Cetuximab informieren Sie sich bitte ausschließlich in der Fachinformation.

Zu Angaben über Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Verzögert einsetzende Diarrhö

Diarrhö (bei Auftreten nach mehr als 24 Stunden nach Verabreichung) stellt eine dosisbegrenzende Toxizität von Irinotecan dar.

Bei Monotherapie:

Eine schwere Diarrhö wurde bei 20% der Patienten beobachtet, die die Empfehlungen zur Behandlung der Diarrhö befolgten. Von den auswertbaren Zyklen zeigten 14 % eine schwere Diarrhö. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des ersten flüssigen Stuhls war 5 Tage nach der Irinotecan-Infusion.

Bei Kombinationstherapie:

Eine schwere Diarrhö wurde bei 13,1 % der Patienten beobachtet, die die Empfehlungen zur Behandlung der Diarrhö befolgten. Von den auswertbaren Zyklen zeigten 3,9 % eine schwere Diarrhö.

Gelegentlich wurde über Fälle von pseudomembranöser Kolitis berichtet, von denen ein Fall bakteriologisch belegt wurde (*Clostridium difficile*).

Übelkeit und Erbrechen

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

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

Dehydratation

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

Andere gastrointestinale Beschwerden

Obstipation in Verbindung mit Irinotecan und/oder Loperamid wurde bei weniger als 10% der Patienten bei der Monotherapie und bei 3,4% der Patienten bei der Kombinationstherapie beobachtet.

Gelegentlich wurde über Fälle von intestinaler Obstruktion, Darmverschluss oder gastrointestinales Blutungen und selten über Fälle von Kolitis, einschließlich Typhlitis oder ischämischer und ulzerativer Kolitis berichtet. Es wurde über seltene Fälle von intestinalen Perforationen berichtet. Andere leichte Nebenwirkungen waren Anorexie, Bauchschmerzen und Mucositis. Mit einer Irinotecan-Behandlung wurden seltene Fälle von symptomatischer oder asymptomatischer Pankreatitis in Verbindung gebracht.

Leber- und Gallenerkrankungen

Mit nicht bekannter Häufigkeit wurden Fettleber und Fettleberhepatitis beobachtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie

Neutropenie ist eine dosisbegrenzende toxische Wirkung. Die Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ. Die mediane Zeitspanne bis zum Nadir betrug sowohl bei der Mono- als auch bei der Kombinationstherapie 8 Tage.

Bei Monotherapie:

Eine Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % schwer (Neutrophilenzahl <500 Zellen/mm³). Von den auswertbaren Zyklen zeigten 18 % Neutrophilenzahlen <1.000 Zellen/mm³ auf, darunter 7,6 % mit Neutrophilenzahlen <500 Zellen/mm³.

Bis Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 6,2 % der Patienten und in 1,7 % der Zyklen beobachtet.

Infektiöse Episoden traten bei etwa 10,3 % der Patienten (2,5 % der Zyklen) auf und waren bei etwa 5,3 % der Patienten (1,1 % der Zyklen) mit schwerer Neutropenie verbunden, in 2 Fällen mit tödlichem Ausgang.

Über 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 am Tag 22 eine Erholung.

Bei Kombinationstherapie:

Eine Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % schwer (Neutrophilenzahl <500 Zellen/mm³).

Von den auswertbaren Zyklen zeigten 67,3 % Neutrophilenzahlen <1.000 Zellen/mm³ auf, darunter 2,7 % mit Neutrophilenzahlen <500 Zellen/mm³.

Innerhalb von 7–8 Tagen war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 3,4 % der Patienten und in 0,9 % der Zyklen beobachtet.

Infektiöse Episoden traten bei etwa 2 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) auf und waren bei etwa 2,1 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) mit schwerer Neutropenie verbunden, in einem Fall mit tödlichem Ausgang. Über Anämie wurde bei etwa 97,2 % der Patienten berichtet (2,1 % mit Hämoglobinwerten <8 g/dl).

Eine 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.

Nach Markteinführung wurde ein Fall einer peripheren Thrombozytopenie mit Thrombozytenantikörpern berichtet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotension oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten beobachtet, die an Sepsis litten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Akutes cholinerges Syndrom

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

Asthenie war bei weniger als 10% der Patienten in der Monotherapie und bei 6,2% der Patienten in der Kombinationstherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu Irinotecan konnte nicht klar belegt werden. Fieber ohne Infektionen oder begleitende schwere Neutropenie traten bei 12% der Patienten in der Monotherapie und bei 6,2% der Patienten in der Kombinationstherapie auf.

Leichte Reaktionen an der Einstichstelle wurden gelegentlich beobachtet.

Herzerkrankungen

Ein Blutdruckanstieg während oder nach der Infusion wurde selten berichtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums

Unter der Therapie mit Irinotecan treten gelegentlich interstitielle Lungenerkrankungen in Form von Lungeninfiltraten auf. Es wurde über früh einsetzende Nebenwirkungen wie Dyspnoe berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes

Alopecie trat sehr häufig auf und war reversibel. Milde Hautreaktionen wurden gelegentlich beobachtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich wurden leichte allergische Reaktionen und selten anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen beobachtet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Kno- chenerkrankungen

Es wurde über früh einsetzende Nebenwirkungen wie Muskelkontraktionen oder -krämpfe und Parästhesien berichtet.

Untersuchungen

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 progressive Lebermetastasen beobachtet.

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

Bei der Kombinationstherapie wurden vorübergehende Serumspiegel (Grad 1 und Grad 2) entweder der SGPT, SGOT, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei 15%, 11%, 11% und 10% der Patienten ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Bei 0%, 0%, 0% und 1% der Patienten wurde vorübergehend Grad 3 beobachtet. Grad 4 wurde nicht beobachtet.

Sehr selten wurde ein Anstieg der Amylase und/oder Lipase beobachtet.

Selten wurden Hypokaliämien und Hyponatriämien berichtet, meist im Zusammenhang mit Diarrhö und Erbrechen.

Erkrankungen des Nervensystems

Nach Markteinführung wurde in sehr seltenen Fällen über vorübergehende Sprachstörungen in Verbindung mit der Infusion von Irinotecan berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun- gen

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.

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

PFS = progressionsfreies Überleben; NE = nicht ermittelt

4.9 Überdosierung

Es gibt Berichte von Überdosierungen nach Dosen von bis zu etwa dem Zweifachen der empfohlenen therapeutischen Dosis, die möglicherweise tödlich sein können. Die signifikantesten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren schwere Neutropenie und Diarrhoe. Ein Antidot für Irinotecan ist nicht bekannt. Es sollten maximal unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, um eine Dehydratation infolge einer Diarrhoe zu vermeiden und infektiöse Komplikationen zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel
ATC-Code: L01XX19

Präklinische Daten

Irinotecan ist ein halbsynthetisches Derivat von Camptothecin. Es handelt sich um einen antineoplastischen Wirkstoff, der als spezifischer Inhibitor der DNA Topoisomerase I agiert. In den meisten Geweben wird Irinotecan durch die Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich in gereinigter Topoisomerase I als aktiver als Irinotecan und für mehrere humane und murine 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 erkannt und zeigten zytotoxische Wirkungen gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien.

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

Neben der Antitumoraktivität ist der bedeutendste pharmakologische Effekt von Irino-

tecanc die Hemmung der Acetylcholinesterase.

Klinische Daten

Bei Monotherapie:

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

Siehe Tabelle

In Phase-II-Studien, durchgeführt an 455 Patienten mit dem 3-wöchentlichen Dosierungsschema, betrug die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten 30% und die mediane Überlebenszeit betrug 9 Monate. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 18 Wochen.

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

Bei Kombinationstherapie:

Es wurde eine Phase-III-Studie mit 385 nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die entweder mit dem 2-wöchentlichen (siehe Abschnitt 4.2) oder dem wöchentlichen Dosierungsschema behandelt wurden, durchgeführt. Im 2-wöchentlichen Schema folgt an Tag 1 der Verabreichung von 180 mg/m² Irinotecan einmal alle zwei Wochen eine Infusion von Folsäure (200 mg/m² als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und 5-Fluorouracil (400 mg/m² als intravenöse Bolusinjektion, gefolgt von 600 mg/m² als intravenöse Infusion über 22 Stunden). An Tag 2 werden Folsäure und 5-Fluorouracil in gleicher Dosierung und nach gleichem Schema verabreicht. Bei dem wöchentlichen Regime folgt der Verabreichung von

80 mg/m² Irinotecan eine Infusion mit Folin-säure (500 mg/m² als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und anschließend 5-Fluorouracil (2300 mg/m² als intravenöse Infusion über 24 Stunden) über 6 Wochen.

In der Studie zur Kombinationstherapie mit den beiden oben beschriebenen Regimes wurde die Wirksamkeit von Irinotecan bei 198 behandelten Patienten ermittelt:

Siehe nebenstehende Tabelle

Im wöchentlichen Dosierungsschema betrug die Häufigkeit einer schweren Diarrhoe 44,4% bei Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelt wurden, und 25,6% bei Patienten, die mit 5-FU/FA allein behandelt wurden. Die Häufigkeit einer schweren Neutropenie (Neutrophile < 500 Zellen/mm³) betrug 5,8% bei Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelt wurden, und 2,4% bei Patienten, die mit 5-FU/FA allein behandelt wurden.

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

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens ermittelt. Der Zeitpunkt bis zur definitiven Verschlechterung trat in den Irinotecan-Behandlungsgruppen konstant später auf. Die Entwicklung des Allgemeinen Gesundheitsstatus/der Lebensqualität verlief, obgleich nicht signifikant, in der Irinotecan-Kombinationsgruppe leicht besser. Dies zeigt, dass die Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination erreicht werden kann, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

Bei Kombination mit Cetuximab:

Die Wirksamkeit einer Kombination von Cetuximab mit Irinotecan wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Insgesamt erhielten 356 Patienten mit EGFR-exprimierendem, metastasiertem kolorektalem Karzinom, bei denen eine Irinotecan enthaltende zytotoxische Therapie kürzlich versagt hatte und die einen Karnofsky-Index von mindestens 60% aufwiesen (bei der Mehrzahl der Patienten lag jedoch ein Karnofsky-Index von ≥ 80% vor), 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.

	Kombinationsregime (n = 198)		Wöchentlich (n = 50)		Alle zwei Wochen (n = 148)	
	Irinotecan + 5-FU/ FA	5-FU/FA	Irinotecan + 5-FU/ FA	5-FU/FA	Irinotecan + 5-FU/ FA	5-FU/FA
Responderate (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-Werte	< 0,001		0,045		0,005	
Mittlere Zeit bis zur Progression (Monate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Werte	< 0,001		NS		0,001	
Mittlere Responsedauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Werte	NS		0,043		NS	
Mittlere Response- und Stabilisationsdauer (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Werte	< 0,001		NS		0,003	
Mittlere Zeit bis zum Versagen der Behand- lung (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Werte	0,0014		NS		< 0,001	
Mittlere Gesamt- überlebenszeit (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Werte	0,028		NS		0,041	

* gemäß Analyse der per-Protokoll-Population; 5-FU = 5-Fluorouracil; FA = Folin-säure; NS = nicht signifikant

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

Die Wirksamkeitsdaten dieser Studien sind in der unten stehenden Tabelle zusammengefasst.

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

Bei Kombination mit Bevacizumab:

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten klinischen Studie der Phase III wurde Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan/5-FU/FA als Erstlinientherapie bei metastasiertem Karzinom des Kolons und Rektums untersucht (Studie AVF2107g). Das Hinzufügen von Bevacizumab zur Kombination Irinotecan/5-FU/FA bewirkte eine

statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der anhand der Gesamtüberlebenszeit beurteilte klinische Nutzen konnte in allen vorab festgelegten Patienten-Subgruppen beobachtet werden, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisation des Primärtumors, Anzahl betroffener Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren. Es wird auf die Fachinformation von Bevacizumab verwiesen.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie AVF2107g sind in der Tabelle auf Seite 7 zusammengefasst.

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Daten

Die Intensität der bei Irinotecan hauptsächlich anzutreffenden Toxizitäten (z.B. Neutropenie und Diarrhoe) steht im Zusammenhang mit der Exposition mit der Muttersubstanz und dem Metaboliten SN-38. Es wurden signifikante Korrelationen zwischen der Intensität der hämatologischen Toxizität (Abnahme der Leukozyten und Neutrophilen zum Zeitpunkt des Nadir) oder des Schwere-

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

	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 ^b		0,54
p-Wert		<0,0001
Gesamtansprechrates		
Rate (%)	34,8	44,8
95% KI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-Wert		0,0036
Responsedauer		
Median (Monate)	7,1	10,4
Perzentile 25 – 75 (Monate)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg alle 2 Wochen; ^b Im Vergleich zum Kontroll-Arm

regrades der Diarrhoe und sowohl der Bioverfügbarkeit von Irinotecan als auch des aktiven Metaboliten SN-38 bei der Monotherapie beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

Untersuchungen mit ¹⁴C-markierter Substanz zur Mengenbilanzierung und Metabolisierung zeigten, dass mehr als 50% einer intravenös verabreichten Irinotecan-Dosis unverändert ausgeschieden werden, 33% in den Faeces, hauptsächlich über die Galle, und 22% im Urin.

Auf zwei Abbauwegen werden jeweils 12% einer Dosis metabolisiert:

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Einfach- und Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien mit Irinotecan wurden an Mäusen, Rat-

ten und Hunden durchgeführt. Die wesentlichen toxischen Wirkungen wurden im hämatopoetischen und lymphatischen System gefunden. Bei Hunden wurde über verzögert einsetzende Diarrhoe in Verbindung mit Atrophie und fokaler Nekrose der Darmschleimhaut berichtet. Alopezie wurde ebenfalls bei Hunden beobachtet. Die Intensität dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre

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

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

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

STADAPHARM

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösung.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 15 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Zubereitung der Infusionslösung

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

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

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

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

79925.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Mai 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
03. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin