

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irinotecan Medicopharm 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat, entsprechend 17,33 mg Irinotecan.

Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält 40 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat (40 mg/2 ml).

Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 100 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat (100 mg/5 ml).

Jede Durchstechflasche mit 15 ml enthält 300 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat (300 mg/15 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Eine klare farblose bis blassgelbe Lösung.

pH-Wert eingestellt auf 3,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Irinotecan Medicopharm wird zur Behandlung von metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs angewendet:

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

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur für Erwachsene. Irinotecan-Infusionslösung soll in eine periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Empfohlene Dosierung

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten):

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

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten):

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure wurde mit dem folgenden Regime ermittelt (siehe auch Abschnitt 5.1).

Irinotecan mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FS) alle zwei Wochen :

Die empfohlene Dosierung für Irinotecan beträgt 180 mg/m² Körperoberfläche, einmal alle zwei 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 Fachinformation dieses Arzneimittels. Üblicherweise wird hierbei für Irinotecan die gleiche Dosierung angewendet wie in den letzten Zyklen des vorangegangenen Irinotecan-haltigen Regimes. Irinotecan darf frühestens eine Stunde nach Ende der Cetuximab-Infusion verabreicht werden.

Über Dosierung 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 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 und, falls nötig, von 5-Fluorouracil 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 – 20%ige Dosisreduktion von Irinotecan und/oder 5-Fluorouracil durchgeführt werden::

- Hämatologische Nebenwirkungen (Neutropenie Grad 4, fiebrige 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 Fachinformation dieses Arzneimittels berücksichtigt werden.

Empfehlungen zur Dosisanpassung von Bevacizumab, in Kombinationstherapie mit Irinotecan + 5-FU/FS müssen entsprechend der Fachinformation von Bevacizumab berücksichtigt werden

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

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Irinotecan sollte fortgesetzt werden, bis 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 nach dem Bilirubinspiegel im Blut 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 auch Abschnitt 5.2) wodurch das hämatotoxische Risiko erhöht ist. Deshalb ist bei dieser Patientengruppe das komplette Blutbild wöchentlich zu kontrollieren.

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

Kombinationstherapie

Es liegen keine Daten für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor, die mit Irinotecan in Kombinationstherapie behandelt wurden.

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).

4.3 Gegenanzeigen

- Chronisch entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4).
- Bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat oder einem der sonstigen Bestandteile von Irinotecan Medicopharm.
- 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).

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

Verzögert einsetzende Diarrhö

Die Patienten sind über 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. Die durchschnittliche Zeitpunkt des Auftretens des ersten flüssigen Stuhlgangs war bei der Monotherapie der 5. Tag nach einer Infusion mit Irinotecan. 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 Irinotecan verabreicht hat. Die Patienten sollten die verordneten Arzneimittel direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, sodass sie mit der Behandlung der Diarrhö unmittelbar bei deren Auftreten beginnen können. Außerdem müssen sie sofort den behandelnden Arzt bzw. die Krankenhausabteilung, die Irinotecan 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 Breitbandantibiotikum 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

Es wird empfohlen, während der Irinotecan-Behandlung einmal wöchentlich das Differentialblutbild zu kontrollieren. Die Patienten sollten über das Risiko der Neutropenie und die Bedeutung von Fieber aufgeklärt werden..

Fieberhafte Neutropenie (Körpertemperatur > 38 °C und Neutrophilenzahl ≤ 1.000 Zellen/mm³) ist dringend mit intravenös zu verabreichenden Breitbandantibiotika in einem Krankenhaus zu behandeln.

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

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

Verminderte Leberfunktion

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus sollten Leberfunktionstests 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) 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

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom auftritt (definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Tränenfluss, Myosis und erhöhter Speichelfluss) sollte, Atropinsulfat (0,25 mg subkutan) falls nicht klinisch kontraindiziert, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Respiratorische Funktionsstörungen

Unter der Therapie mit Irinotecan traten gelegentlich interstitielle Lungenerkrankungen in Form von Lungeninfiltraten auf. Interstitielle Lungenerkrankungen können letal enden. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entstehung von interstitiellen Lungenerkrankung in Verbindung gebracht werden können, umfassen den Einsatz von lungentoxischen Arzneimitteln Strahlenbehandlung und koloniestimulierenden Faktoren. 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 größeren Häufigkeit eingeschränkter biologischer Funktionen, insbesondere eingeschränkter Leberfunktion, sollte die Wahl der Dosis 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 behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In dieser Gruppe wurden keine klinischen Studien durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2 und 5).

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 attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die durch chemotherapeutische Arzneimittel einschließlich Irinotecan immunsuppressiert 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

Da dieses Arzneimittel Sorbitol enthält, ist es bei erblicher Fruktoseintoleranz ungeeignet.

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

Während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach Therapieende sind kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitiger Anwendung von Irinotecan und starken Inhibitoren (z. B. Ketokonazol) oder Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) von CYP3A4 kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und Myotonolytika 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.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-induzierenden Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, oder Phenytoin) zu einer reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glukuronid führt und die pharmakodynamische Wirkung verringert. Der Einfluss solcher Antikonvulsiva zeigte sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38-Glukuronid um 50 % oder mehr. Zusätzlich zur Induktion von Cytochrom P450 3A-Enzymen könnten auch eine verstärkte Glukuronidierung und erhöhte biliäre Ausscheidung bei der verminderten Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten eine Rolle spielen.

Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Ketokonazol zu einer Verringerung der AUC von APC um 87 % führt und zu einem Anstieg der AUC von SN-38 um 109 %, verglichen mit einer Gabe von Irinotecan ohne gleichzeitige Verabreichung von Ketokonazol.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen den Cytochrom-P450-3A4-abhängigen Stoffwechsel von Arzneimitteln hemmen (z. B. Ketokonazol) oder induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin). Die gleichzeitige Anwendung von Irinotecan mit einem Inhibitor/ bzw. Induktor dieses Stoffwechselweges kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

In einer kleinen pharmakokinetischen Studie (n = 5), in der 350 mg/m² Irinotecan gleichzeitig mit 900 mg Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) verabreicht wurde, sank die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN-38) um 42 %. Johanniskraut erniedrigt den Plasmaspiegel von SN-38 und sollte deshalb nicht zusammen mit Irinotecan verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Verabreichung von 5-Fluorouracil/Folinsäure 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 degestiver Phenytoin-Absorption resultieren, verursacht durch zytotoxische Arzneimittel, oder Risiko einer Toxizitätserhöhung durch erhöhten hepatischen Phenytoin-Metabolismus.

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 von Patienten, die Irinotecan/5-FU/FS (125 mg/m² Irinotecan, 500 mg/m² 5-FU und 20 mg/m² Leucovorin, 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. vergleichbar. In einer Untergruppe der Patienten (etwa 30 pro Behandlungsarm) wurden die Konzentrationen von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, untersucht.. Im Vergleich zu Irinotecan/5-FU/FS alleine waren die Konzentrationen von SN-38 bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FS zusammen mit Bevacizumab erhielten, im Durchschnitt um 33 % höher. Wegen der hohen interindividuellen Variabilität unter den Patienten und der begrenzten Fallzahl ist es unklar, ob der beobachtete Anstieg der Plasmaspiegel von SN-38 auf Bevacizumab zurückzuführen war. Eine geringfügige Zunahme der Nebenwirkungen Diarrhö (Grad $\frac{3}{4}$) und Leukopenie trat auf. Bei den Patienten, die Irinotecan/5-FU/FS in Kombination mit Bevacizumab erhielten, wurde häufiger über eine Dosisreduktion des Irinotecan berichtet.

Bei den Patienten, bei denen sich unter der Kombination Bevacizumab und Irinotecan eine schwere Diarrhö, eine Leukopenie oder Neutropenie entwickelt, muss die Irinotecan-Dosis, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor.

Irinotecan erwies sich bei Tieren als embryotoxisch und teratogen. Basierend auf den Ergebnissen der Tierstudien und dem Wirkmechanismus von Irinotecan darf daher Irinotecan Medicopharm während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn nicht unbedingt notwendig.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während und bis zu 1 Monat bzw. 3 Monate nach der Behandlung effektive Verhütungsmaßnahmen ergreifen.

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).

Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurde ^{14}C -Irinotecan in der Milch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Folglich besteht ein Nebenwirkungspotential für gestillte Kinder. Das Stillen muss deshalb für die Dauer der Irinotecan-Behandlung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen 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

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

Über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab.

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, kardiale 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 kardiale Ischämie/Herzinfarkt.

Zur vollständigen Information über die Nebenwirkungen von Capecitabin und Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der jeweiligen Fachinformation von Capecitabin und Bevacizumab.

Über Nebenwirkungen, welche möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von Irinotecan zurückzuführen sind, wurde von 765 Patienten berichtet, die bei der Monotherapie mit der empfohlenen Dosis von 350 mg/m² KO behandelt wurden, und von 145 Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folsäure alle zwei Wochen mit der empfohlenen Dosierung von 180 mg/m² KO behandelt wurden.

Gastrointestinale Beschwerden

Verzögert einsetzende Diarrhö

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

Monotherapie:

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

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.

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 gastrointestinalen 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.

Störungen des Blutsystems

Neutropenie ist eine dosisbegrenzende toxische Wirkung. Die Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ. Die mediane Zeitspanne bis zum Erreichen des Neutrophilennadirs betrug 8 Tage bei der Mono- und der Kombinationstherapie.

Monotherapie:

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.

Am 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.

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 verbunden, in 2 Fällen nahmen Sie einen tödlichen 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.

Kombinationstherapie:

Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % 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 – 8 Tagen war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

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

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

Über Anämie wurde bei etwa 97,2 % der Patienten berichtet (2,1 % mit Hämoglobinwerten < 8 g/100 ml).

Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 32,6 % der Patienten und 21,8 % der Zyklen beobachtet. Es wurden keine schweren Thrombozytopenien (< 50.000 Zellen/mm³) beobachtet.

Nach Einführung des Produktes wurde über einen Fall peripherer Thrombozytopenie mit Thrombozytenantikörpern berichtet.

Infektionen und Infestationen

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

Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

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, Pupillenenge, Tränenfluss 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.

Funktionsstörungen des Herzens

Ein Blutdruckanstieg während oder nach der Infusion wurde selten berichtet.

Respiratorische Funktionsstörungen

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).

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Störungen des Immunsystems

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

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates

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

Laboruntersuchungen

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

Störungen des Nervensystems

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

4.9 Überdosierung

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. 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: Zytostatischer Topoisomerase-I-Hemmer, 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 aktiver erwies als Irinotecan in gereinigter Topoisomerase I und für mehrere Tumorzelllinien

von Mäusen und Menschen als 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 Vinblastinresistente Zelllinien.

Weiterhin besitzt Irinotecan eine breite *in-vivo*-Antitumorwirkung 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 kolorektalen Krebs durchgeführt. Die Patienten wurden entweder mit dem 2-wöchentlichen oder dem wöchentlichen Dosierungsregime behandelt (siehe Abschnitt 4.2). Am Tag 1 des 2-wöchentlichen Regimes wird Irinotecan mit 180 mg/m² KO verabreicht. Dieser Gabe folgt eine Infusion mit Folinsäure (200 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und mit 5-Fluorouracil (400 mg/m² KO als intravenöser Bolus, gefolgt von 600 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 22 Stunden). Am zweiten Tag wird die Gabe von Folinsäure und 5-Fluorouracil in derselben Dosierung wiederholt. Bei dem wöchentlichen Regime werden 80 mg/m² KO Irinotecan verabreicht, es folgt eine Infusion mit Folinsäure (500 mg/m² KO als intravenöse Infusion über zwei Stunden) und danach 5-Fluorouracil (2300 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 24 Stunden) über 6 Wochen.

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

	Kombinationsregime (n = 198)		Wöchentlich (n = 50)		Alle zwei Wochen (n = 148)	
	Irinoteca n + 5- FU/FS	5-FU/FS	Irinotecan + 5-FU/FS	5-FU/FS	Irinoteca n + 5- FU/FS	5-FU/FS
Responstrate (%)	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 Res- ponseudauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Werte	NS		p = 0,043		NS	
Mittlere Respon- s- und Stabilisations- dauer (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 Gesamt- überlebenszeit (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

Im wöchentlichen Dosierungsregime trat schwere Diarrhö bei 44,4 % der Patienten in der Irinotecan-Kombinationsgruppe und bei 25,6 % in der 5-Fluorouracil/Folinsäure-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-Fluorouracil/Folinsäure-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-Fluorouracil/Folinsäure-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 der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	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
Gesamtansprechrates		
Rate (%)	34,8	44,8
95 % KI	30,2 bis 39,6	39,9 bis 49,8
P-Wert		0,0036
Responstdauer		
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 Kontroll-Arm

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 der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

	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 = objective response rate (Patienten mit komplettem Ansprechen oder teilweisem Ansprechen), PFS = Progressionsfreies Überleben

Bei Kombinationstherapie mit Capecitabin

Die Daten einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosierung von 1000 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 (1250 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 (1000 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 (1000 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 (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² an Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in Intervallen von 3 Wochen verabreicht. In der First-line-Behandlung betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der Intent-to-treat-Population 5,8 Monate (95 % KI: 5,1 bis 6,2 Monate) bei Capecitabin-Monotherapie und 7,8 Monate (95 % KI: 7,0 bis 8,3 Monate) bei XELIRI (p = 0,0002).

Die Daten einer Zwischenauswertung einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604)) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosis von 800 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab in der First-line-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. 115 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan (XELIRI) und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (800 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Irinotecan (200 mg/m² als Infusion über 30 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Insgesamt 118 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (1000 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 am Tag 1 alle 3 Wochen). Das progressionsfreie Überleben betrug nach 6 Monaten in der Intent-to-treat-Population 80 % für XELIRI plus Bevacizumab gegenüber 74 % bei XELOX plus Bevacizumab. Die Gesamtansprechrate (vollständiges Ansprechen plus teilweises Ansprechen) betrug 45 % für XELOX plus Bevacizumab gegenüber 47 % bei XELIRI plus Bevacizumab.

Bei der Monotherapie als Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem 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 dokumentierter, bei Studieneintritt unter 5-FU fortschreitender Erkrankung ermittelt.

Phase-III

	Irinotecan versus supportive care			Irinotecan versus 5-FU		
	Irinotecan n = 183	supportive care n = 90	p-Wert	Irinotecan n = 127	5-FU n = 129	p-Wert
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
Mittlere Überlebenszeit [Monate]	9,2*	6,5	0,0001	10,8*	8,5	0,0351
NE = nicht ermittelt; *: Statistisch signifikante Differenz						

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

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Dosierungsregime mit einer Dosierung von 125 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 90 Minuten behandelt wurden. Die Behandlung erfolgte über vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Beim Vergleich des wöchentlichen Dosierungsregimes, bei dem 193 Patienten mit einer Eingangsdosierung von 125 mg/m² KO behandelt wurden und dem 3-wöchentlichen Dosierungsregime, wurde ein vergleichbares 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 Zytostatikabehandlung

Die Wirksamkeit einer Kombination von Cetuximab mit Irinotecan wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Insgesamt erhielten 356 Patienten mit EGFR-exprimierendem, metastasierten 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 der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Studie	N	ORR		DCR		PFS (Monate)		OS (Monate)	
		N (%)	95 % KI	N (%)	95 % KI	Median	95 % KI	Median	95 % KI
Cetuximab und Irinotecan									
EMR 62 202- 007	218	50 (22,9)	17,5 bis 29,1	121 (55,5)	48,6 bis 62,2	4,1	2,8 bis 4,3	8,6	7,6 bis 9,6
IMCL CP02- 9923	138	21 (15,2)	9,7 bis 22,3	84 (60,9)	52,2 bis 69,1	2,9	2,6 bis 4,1	8,4	7,2 bis 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202- 007	111	12 (10,8)	5,7 bis 18,1	36 (32,4)	23,9 bis 42,0	1,5	1,4 bis 2,0	6,9	5,6 bis 9,1

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

In der Wirksamkeit war die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Irinotecan der Monotherapie mit Cetuximab hinsichtlich der objektiven Ansprechrates (ORR), der Krankheits-Kontrollrate (DCR) und dem progressionsfreien Überleben (PFS) überlegen. In der randomisierten Studie konnten keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben gezeigt werden (Hazard-Ratio 0,91; p = 0,48).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten

Die Intensität der bei Irinotecan hauptsächlich beobachteten Toxizitätserscheinungen (z. B. Neutropenie und Diarrhö) steht im Zusammenhang mit der Exposition (AUC) gegenüber Muttersubstanz und Metabolit SN-38. Es wurden signifikante Korrelationen zwischen der Intensität der Hämatotoxizität (Abnahme der Leukozyten und Neutrophilen zum Zeitpunkt des Nadir) oder des Schweregrades der Diarrhö und zwischen den AUC-Spiegeln von Irinotecan als auch von dessen aktiven Metaboliten SN-38 bei der Monotherapie beobachtet.

Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität

Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase 1A1 (UGT1A1) ist an der metabolischen Deaktivierung von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, zum inaktiven SN-38-Glucuronid (SN-38G) beteiligt. Das UGT1A1-Gen ist hoch polymorph, was zu einer Variabilität der metabolischen Kapazität der einzelnen Personen führt. Eine spezifische Variation des UGT1A1-Gens schließt einen Polymorphismus in der Promotorregion, bekannt als UGT1A1*28-Variation, ein. Diese Variation und andere angeborene Mängel bei der UGT1A1-Expression (wie das Crigler-Najjar- und Gilbert's-Syndrom) sind mit verringerter Aktivität dieser Enzyme assoziiert. Daten aus einer Metaanalyse deuten an, dass Einzelpersonen mit Crigler-Najjar-Syndrom (Typ 1 und 2) oder solche, die homozygot für UGT1A1*28-Allele sind (Gilbert's-Syndrom), ein erhöhtes Risiko hämatologischer Toxizität haben (Grad 3 und 4), wenn zuvor Irinotecan in mäßigen oder hohen Dosen verabreicht wurde (> 150 mg/m²). Eine Verbindung zwischen dem UGT1A1-Genotyp und dem Auftreten von durch Irinotecan induzierter Diarrhö wurde nicht nachgewiesen.

Patienten, die bekanntermaßen homozygot für UGT1A1*28 sind, sollten die normale angezeigte Startdosis Irinotecan verabreicht werden. Jedoch sollten auch diese Patienten hinsichtlich hämatologischer Toxizitäten überwacht werden. Bei Patienten, bei denen bei vorherigen Behandlungen hämatologische Toxizitäten auftraten, sollte eine verringerte Startdosis Irinotecan in

Betracht gezogen werden. Die genaue Verringerung der Startdosis bei dieser Patientenpopulation ist nicht bekannt und jede nachfolgende Dosismodifizierung sollte auf der Toleranz des Patienten gegenüber der Behandlung beruhen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Zu diesem Zeitpunkt liegen nicht ausreichende Daten vor, um auf den klinischen Nutzen des UGT1A1-Genotyps zu schlussfolgern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten, in der alle 3 Wochen 100 bis 750 mg/m² Irinotecan 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. 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 betrug die mittleren Plasmakonzentrationen von Irinotecan und SN-38 7,7 µg/ml bzw. 56 ng/ml und die mittleren AUC-Werte 34 µg·h/ml bzw. 451 ng·h/ml. Eine große interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Parameter wurde allgemein bei SN-38 beobachtet.

An 148 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die in einer Phase-II-Studie mit unterschiedlichen Schemata und verschiedenen Dosen behandelt wurden, wurden pharmakokinetische Daten von Irinotecan erhoben. Die pharmakokinetischen Parameter, die mittels eines 3-Kompartiment-Modells berechnet wurden, glichen jenen aus Phase-I-Studien. Alle Studien zeigten, dass die Exposition gegenüber Irinotecan (CPT-11) und SN-38 proportional mit der verabreichten Dosis ansteigt. Ihr kinetisches Verhalten ist unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen Zyklen und dem Anwendungsschema.

In vitro betrug die Plasmaproteinbindung für Irinotecan und SN-38 etwa 65 % bzw. 95 %.

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 Abbauewege 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-Glukuronid 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-Glukuronid und SN 38. Nur SN-38 besitzt eine signifikante zytotoxische Aktivität.

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.

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 (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 verzögert einsetzende 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 erniedrigtes fötales Überleben und erhöhtes abnormales Verhalten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (E420), Milchsäure, Natriumhydroxid bzw. Salzsäure (36%) (zur Einstellung des pH-Wertes auf 3,5), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Verdünntes Arzneimittel (Infusionslösung)

Nach dem Verdünnen mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glukoselösung ist die Infusionslösung physikalisch und chemisch bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (etwa 25 °C) stabil oder 48 Stunden bei Kühltemperaturen (etwa 2 °C – 8 °C).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort nach Verdünnen verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen in-use Lagerungszeiten und Bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders, die normalerweise 24 Stunden bei Raumtemperatur oder 48 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Zubereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Irinotecan Medicopharm 20 mg/ml:

Eine Durchstechflasche aus braunem Glas zu 2, 5 oder 15 ml mit Gummistopfen und Flip-off Aluminiumkappe.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Wie andere antineoplastische Wirkstoffe muss auch Irinotecan mit Vorsicht zubereitet und gehandhabt werden. Das Tragen einer Brille, einer Maske und von Handschuhen ist erforderlich.

Sollte Irinotecan Konzentrat zu Herstellung einer Infusionslösung oder die zubereitete Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser und Seife abwaschen. Sollte Irinotecan Konzentrat zu Herstellung einer Infusionslösung oder die zubereitete Infusionslösung mit den Schleimhäuten in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser abwaschen.

Zubereitung der Infusionslösung

Wie bei allen Arzneimitteln zu Injektionszwecken, muss die Irinotecan-Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.3).

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

Die benötigte Menge Irinotecan Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit einer kalibrierten Spritze unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche entnehmen und in eine(n) 250-ml-Infusionsbeutel/Infusionsflasche injizieren, die entweder 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glukoselösung enthält. Die Infusionslösung anschließend durch manuelles Drehen gründlich mischen.

Entsorgung

Alle Materialien, die zum Verdünnen und zur Verabreichung verwendet wurden, sollten entsprechend den krankenhausüblichen Standardverfahren für zytotoxische Wirkstoffe entsorgt werden.

Nur zum einmaligen Gebrauch.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Medicopharm AG
Stangenreiterstr. 4
D-83131 Nußdorf am Inn
Tel: 08034 - 3055710

8. ZULASSUNGSNUMMER

66521.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig