



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CAMPTO® 20 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoff: Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Das Konzentrat enthält 20 mg/ml Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O (entsprechend 17,33 mg/ml Irinotecan). Die CAMPTO-Durchstechflaschen enthalten 40 mg, 100 mg oder 300 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O.

Zur Angabe der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CAMPTO wird zur Behandlung von metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs angewendet:

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

In Kombination mit Cetuximab wird CAMPTO bei erwachsenen Patienten mit EGFR(epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-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 Bevacizumab, 5-Fluorouracil und Folsäure wird CAMPTO als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs angewendet.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur für Erwachsene. CAMPTO-Infusionslösung soll in die periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Empfohlene Dosierung

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten):

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

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten):

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CAMPTO in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folsäure wurden mit dem folgenden Regime ermittelt (siehe Abschnitt 5.1):

- CAMPTO mit 5-Fluorouracil/Folsäure (5-FU/FS) alle 2 Wochen

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

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

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

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

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

Dosisanpassung

CAMPTO 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 CAMPTO 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- bis 20%ige Dosisreduktion von CAMPTO 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 and Leukopenie [Grad 4])
- Nicht hämatologische Nebenwirkungen (Grad 3 bis 4)

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

Nach den Angaben in der Fachinformation von Capecitabin wird bei einer Kombination mit Capecitabin bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, eine Reduktion der Anfangsdosis von Capecitabin auf zweimal täglich

800 mg/m² empfohlen. Informieren Sie sich in der Fachinformation von Capecitabin auch über die dort aufgeführten Empfehlungen zu Dosismodifikationen bei Kombinationsregimen.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit CAMPTO 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 CAMPTO nach dem Bilirubinspiegel, sofern dieser das 3-Fache des oberen Normalwertes nicht überschreitet. Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit von größer 50 % ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2), wodurch das hämatotoxische Risiko erhöht ist. Deshalb ist bei diesen Patienten das komplette Blutbild wöchentlich zu kontrollieren.

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

Kombinationstherapie

Es liegen keine Daten für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

Patienten mit verminderter Nierenfunktion

CAMPTO 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 Darmerkrankungen und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4)
Bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O oder einem der sonstigen Bestandteile von CAMPTO
- Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 4.4)
- 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 zusätzliche Gegenanzeigen von Cetuximab, Bevacizumab oder Capecitabin informieren Sie sich bitte in den Fachinformationen dieser Arzneimittel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von CAMPTO 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 CAMPTO 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 anti-diarrhoische Behandlung zusammen mit Einnahme großer Flüssigkeitsmengen bei Einsetzen einer verzögerten Diarrhö) abzusehen ist, wird eine strikte stationäre Überwachung des Patienten empfohlen.

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

Verzögert einsetzende Diarrhö

Die Patienten sind auf das Risiko einer verzögert eintretenden Diarrhö, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von CAMPTO und zu jeder Zeit vor dem nächsten Zyklus auftreten kann, aufmerksam zu machen. Der durchschnittliche Zeitpunkt des Auftretens des ersten flüssigen Stuhlgangs war bei der Monotherapie der 5. Tag nach einer Infusion mit CAMPTO. 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/B 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 anti-diarrhoische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Diese anti-diarrhoische Therapie wird von der Einrichtung verordnet, die CAMPTO 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 CAMPTO verabreicht hat, über das Auftreten der Diarrhö informieren.

Die gegenwärtig empfohlene anti-diarrhoische 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 anti-diarrhoischen Behandlung sollte eine prophylaktische Therapie mit Breitbandantibiotika erfolgen, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) auftritt.

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

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

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

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

Blut

In klinischen Studien war bei Patienten, die zuvor eine Bestrahlung des Beckens/Bauchraums erhalten hatten, die Häufigkeit einer NCI-CTC-Neutropenie 3. und 4. Grades signifikant höher als bei denen, die keine solche Bestrahlung erhalten hatten. Patienten mit Ausgangswerten des Bilirubinspiegels von 1,0 mg/dl oder mehr hatten ebenfalls eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit, im ersten Zyklus eine Neutropenie 3. oder 4. Grades zu entwickeln, als solche mit Bilirubinspiegeln unter 1,0 mg/dl.

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

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

Bei Patienten mit schwerer Diarrhö besteht ein erhöhtes Risiko von Infektionen und Hämatoxizität. Bei Patienten mit schwerer Diarrhö sollte 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 5.2), wodurch das hämatotoxische Risiko erhöht ist. Deshalb ist bei diesen Patienten das komplette Blutbild wöchentlich zu kontrollieren. CAMPTO 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 CAMPTO wird die prophylaktische Behandlung mit einem Antiemetikum empfohlen. Über Übelkeit und Erbrechen ist häufig berichtet worden. Patienten mit Erbrechen im Zusammenhang mit verzögerter Diarrhö sollten so schnell wie möglich stationär behandelt werden.

Akutes cholinerges Syndrom

Beim Auftreten eines akuten cholinergen Syndroms (definiert als früh einsetzende Diarrhö und andere Anzeichen und Symptomen wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Myosis und erhöhter Speichelfluss) sollte Atropinsulfat (0,25 mg subkutan), falls klinisch nicht kontraindiziert, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Symptome können während oder kurz nach Infusion von Irinotecan beobachtet werden, stehen offenbar im Zusammenhang mit der Anticholinesterase-Aktivität der Irinotecan-Muttersubstanz, und es ist zu erwarten, dass sie bei höheren Irinotecan-Dosen häufiger auftreten.

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

Respiratorische Funktionsstörungen

Unter der Therapie mit Irinotecan treten gelegentlich interstitielle Lungenerkrankungen in Form von Lungeninfiltraten auf. Interstitielle Lungenerkrankungen können letal enden. Risikofaktoren, die mit der Entstehung von interstitiellen Lungenerkrankungen in Verbindung gebracht werden können, umfassen den Einsatz von lungentoxischen Arzneimitteln, Strahlenbehandlung und koloniestimulierenden Faktoren. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während der Irinotecan-Therapie engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden.

Extravasation

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



Ältere Patienten

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

Chronisch entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss

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

Nierenfunktion

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

Strahlentherapie

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

Herzerkrankungen

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

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

Gefäßerkrankungen

Bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zusätzlich zur zugrunde liegenden Neoplasie wurde Irinotecan selten mit thromboembolischen Ereignissen (Lungenembolie, Venenthrombose und arterielle Thromboembolie) in Verbindung gebracht.

Effekte von Immunsuppressiva/erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Die Anwendung von Lebend- oder attenuierten Lebendimpfstoffen 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

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 einer Diarrhö und/oder Erbrechen, oder an Sepsis litten.

Während der Behandlung und mindestens 3 Monate lang nach Therapieende sind kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen.

Die gleichzeitige Anwendung von Irinotecan und starken Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) 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 CAMPTO 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 Ketoconazol 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 Ketoconazol.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen den Cytochrom-P450-3A4-abhängigen Stoffwechsel von Arzneimitteln hemmen (z. B. Ketoconazol) 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*) angewendet 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 angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Gabe von 5-Fluorouracil/Folsäure bei einer Kombinationstherapie 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 Antikoagulanzen ist aufgrund erhöhten Risikos thrombotischer Ereignisse bei Tumorerkrankungen üblich. Wenn Vitamin-K-Antagonisten als Antikoagulanzen 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 intraindividuelle Variabilität der Blut-Thrombogenität und durch die Möglichkeit der Interaktion zwischen oralen Antikoagulanzen 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 Exazerbation von Krampfanfällen, die aus verminderter digestiver 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.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

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

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 CAMPTO während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn nicht unbedingt notwendig.

Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurde C¹⁴-Irinotecan in der Milch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Folglich besteht ein Nebenwirkungspotenzial für gestillte Kinder. Das Stillen soll deshalb für die Dauer der CAMPTO-Behandlung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

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).

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 CAMPTO auftreten können, und angewiesen werden, beim Auftreten dieser Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

KLINISCHE STUDIEN

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

Die häufigsten ($\geq 1/10$) dosislimitierenden Nebenwirkungen von Irinotecan sind verzögert einsetzende Diarrhö (mehr als 24 Stunden nach Verabreichung) und Störungen des Blutsystems, einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

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

Sehr häufig wurde ein schweres transientes akutes cholinergisches Syndrom beobach-

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

MONOTHERAPIE

Die folgenden Nebenwirkungen, für die ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Gabe von CAMPTO gesehen wird, wurden von 765 Patienten bei der empfohlenen Dosis von 350 mg in der Monotherapie berichtet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Monotherapie)

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

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

Obstipation wurde bei weniger als 10 % der Patienten beobachtet.

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

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

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

Anämie wurde bei etwa 58,7 % der Patienten berichtet (8 % mit Hämoglobinwerten < 8 g/100 ml und 0,9 % mit Hämoglobinwerten $< 6,5$ g/100 ml).

Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 7,4 % der Patienten und 1,8 % der Zyklen beobachtet. Dabei wiesen 0,9 % der Patienten in 0,2 % der Zyklen Thrombozytenzahlen ≤ 50.000 Zellen/mm³ auf. Fast alle Patienten zeigten an Tag 22 eine Rekonstitution.

Akutes cholinerges Syndrom

Ein vorübergehendes schweres akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der Patienten beobachtet.

Asthenie war bei weniger als 10 % der Patienten in der Monotherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu

Nebenwirkungen, berichtet unter CAMPTO-Monotherapie (350 mg/m² alle 3 Wochen)

Systemorganklasse nach MedDRA	Häufigkeitsgruppe	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie
	Sehr häufig	Anämie
	Häufig	Thrombozytopenie
	Häufig	febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	cholinerges Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö
	Sehr häufig	Erbrechen
	Sehr häufig	Übelkeit
	Sehr häufig	Bauchschmerzen
	Häufig	Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung
	Sehr häufig	Pyrexie
	Sehr häufig	Asthenie
Untersuchungen	Häufig	Serumkreatinin erhöht
	Häufig	Transaminasen (SGPT und SGOT) erhöht
	Häufig	Bilirubin erhöht
	Häufig	alkalische Phosphatase im Serum erhöht



CAMPTO konnte nicht klar belegt werden. Fieber ohne Infektionen oder begleitende schwere Neutropenie traten bei 12 % der Patienten in der Monotherapie auf.

Laboruntersuchungen

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

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

KOMBINATIONSTHERAPIE

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan.

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

Bei mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan behandelten Patienten berichtete Nebenwirkungen schließen, zusätzlich zu den unter einer Capecitabin-Monotherapie oder verglichen mit einer Capecitabin-Monotherapie mit größerer Häufigkeit gesehenen, ein:

Sehr häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade: Thrombose/Embolie.

Häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade: Überempfindlichkeitsreaktion, 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.

Hypertonie mit Schweregrad 3 war das hauptsächliche bedeutende Risiko im Zusammenhang mit der zusätzlichen Gabe von Bevacizumab zu einem Bolus CAMPTO/5-Fluorouracil/Folinsäure. Zusätzlich gab es einen geringen Anstieg Chemotherapie-Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 von Diarrhö und Leukopenie bei

diesem Regime verglichen mit Patienten, die eine Bolusdosis CAMPTO/5-Fluorouracil/Folinsäure alleine erhielten. Weitere Information über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab entnehmen Sie bitte der jeweiligen Fachinformation von Bevacizumab.

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

Sicherheitsdaten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien zeigen sehr häufig beobachtete NCI der Grade 3 oder 4, möglicherweise oder wahrscheinlich zusammenhängende Nebenwirkungen des Blutes und Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.

Die folgenden Nebenwirkungen, welche möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von CAMPTO zurückzuführen sind, wurden bei 145 Patienten berichtet, die mit CAMPTO in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure alle 2 Wochen mit der empfohlenen Dosierung von 180 mg/m² KO behandelt wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Kombinationstherapie)

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

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

Verstopfung wurde in Verbindung mit CAMPTO und/oder Loperamid bei 3,4 % der Patienten beobachtet.

Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % der Patienten schwer (Neutrophile < 500 Zellen/mm³). In den auswertbaren Zyklen traten in 67,3 % Neutrophilenzahlen unter 1.000 Zellen/mm³ auf, darunter 2,7 % mit Neutrophilenzahlen unter 500 Zellen/mm³. Innerhalb von 7 bis 8 Tagen war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

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.

Akutes cholinerges Syndrom

Ein vorübergehendes schweres akutes cholinerges Syndrom wurde bei 1,4 % der Patienten in der Kombinationstherapie beobachtet.

Nebenwirkungen, berichtet unter CAMPTO-Kombinationstherapie (180 mg/m² alle 2 Wochen)		
Systemorganklasse nach MedDRA	Häufigkeitsgruppe	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie
	Sehr häufig	Neutropenie
	Sehr häufig	Anämie
	Häufig	febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	cholinerges Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö
	Sehr häufig	Erbrechen
	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Bauchschmerzen
	Häufig	Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung
	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Pyrexie
Untersuchungen	Sehr häufig	Transaminasen (SGPT und SGOT) erhöht
	Sehr häufig	Bilirubin erhöht
	Sehr häufig	alkalische Phosphatase im Serum erhöht

September 2015 spcde-5v21cpt-ko-0

Asthenie war bei 6,2 % der Patienten in der Kombinationstherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu CAMPTO konnte nicht klar belegt werden.

Fieber ohne Infektionen oder begleitende schwere Neutropenie traten bei 6,2 % der Patienten in der Kombinationstherapie auf.

Laboruntersuchungen

Vorübergehendes Ansteigen (Grad 1 und 2) der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei fehlenden progredienten Lebermetastasen wurde bei 15 %, 11 %, 11 % bzw. 10 % der Patienten beobachtet. Vorübergehende Grade 3 wurden bei 0 %, 0 %, 0 % bzw. 1 % der Patienten beobachtet. Kein Grad 4 wurde beobachtet.

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

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

WEITERE NEBENWIRKUNGEN BE- RICHTET IN KLINISCHEN STUDIEN MIT WÖCHENTLICHEM CAMPTO-RE- GIME

Die folgenden zusätzlichen arzneimittelbezogenen Ereignisse wurden in klinischen Studien mit Irinotecan berichtet: Schmerz, Sepsis, Rektalstörung, gastrointestinaler Monilia-Befall, Hypomagnesiämie, Hautausschlag, kutane Zeichen, anormaler Gang, Konfusion, Kopfschmerz, Synkope, Hitze-wallung, Bradykardie, Harnwegsinfektion, erhöhtes GGTP, Extravasation, Tumorlyse-Syndrom, kardiovaskuläre Störungen (Angina pectoris, Herzstillstand, Myokardinfarkt, Myokardischämie, periphere Gefäßstörung, Gefäßstörung), thrombembolische Ereignisse (arterielle Thrombose, zerebraler Infarkt, zerebrovaskulärer Insult, tiefe Thrombophlebitis, Embolie der unteren Extremitäten, Lungenembolie, Thrombophlebitis, Thrombose und plötzlicher Tod) (siehe Abschnitt 4.4).

ERFAHRUNGEN NACH MARKTEIN- FÜHRUNG

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwir- kungen

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

4.9 Überdosierung

Es gibt Berichte von Überdosierungen nach Dosen von bis zu etwa dem Zweifachen der empfohlenen therapeutischen Dosis, die möglicherweise lebensbedrohlich sein können. Die dabei festgestellten signifikantesten

Systemorganklasse nach MedDRA	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> pseudomembranöse Kolitis, von denen eine als bakteriell bedingt dokumentiert wurde (<i>Clostridium difficile</i>) Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<ul style="list-style-type: none"> periphere Thrombozytopenie mit Anti-Thrombozyten-Antikörpern
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> Dehydratation (aufgrund von Diarrhö und Erbrechen) Hypovolämie
Erkrankungen des Immunsystems	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensitivitätsreaktion anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	<ul style="list-style-type: none"> Sprachstörungen generell transientser Natur, in einigen Fällen war das Ereignis verbunden mit dem cholinergen Syndrom, beobachtet während und kurz nach Infusion von Irinotecan Parästhesie
Herzkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> Hypertonie (während und nach Infusion) Herz-Kreislauf-Versagen*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<ul style="list-style-type: none"> interstitielle Lungenerkrankung, die sich als Lungeninfiltrate zeigt, kommt gelegentlich bei Irinotecan-Therapie vor; frühe Effekte wie Dyspnoe wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4) Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.4) Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<ul style="list-style-type: none"> intestinale Verstopfung Ileus: Fälle von Ileus ohne vorhergehende Kolitis wurden berichtet Megakolon gastrointestinale Blutung Kolitis; in einigen Fällen erschwert durch Ulzeration, Blutung, Ileus oder Infektion Typhlitis ischämische Kolitis ulzerative Kolitis symptomatisch oder asymptomatisch erhöhte Pankreasenzyme intestinale Perforation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<ul style="list-style-type: none"> Hautreaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<ul style="list-style-type: none"> Reaktionen an der Infusionsstelle
Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> Amylase im Serum erhöht Lipase erhöht Hypokaliämie Hyponatriämie meistens verbunden mit Diarrhö und Erbrechen erhöhte Serumspiegel von Transaminasen (z. B. AST und ALT) bei fehlenden progredienten Lebermetastasen wurden sehr selten berichtet
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> Muskelkontraktionen oder -krämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<ul style="list-style-type: none"> Nierenfunktionsstörung und akutes Nierenversagen generell bei Patienten mit Infektionen und/oder reduziertem Volumen aufgrund schwerer gastrointestinaler Toxizität* Niereninsuffizienz*
Gefäßerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> Hypotonie*

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

Nebenwirkungen waren schwere Neutropenie und Diarrhö. Ein Antidot für CAMPTO 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 auch zytotoxischer ist als Irinotecan. Die Hemmung der DNA-Topoisomerase I durch Irinotecan oder SN-38 verursacht Einzelstrang-DNA-Läsionen, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Die zytotoxische Wirkung erwies sich als zeitabhängig und war spezifisch für die S-Phase.

In vitro wurden Irinotecan und SN-38 durch das P-Glycoprotein^{MDR} nicht signifikant beeinflusst. Irinotecan und SN-38 zeigten zytotoxische Wirkungen gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien. Weiterhin besitzt Irinotecan eine breite *In-vivo*-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 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“). An Tag 1 des 2-wöchentlichen Regimes wird CAMPTO mit 180 mg/m² KO verabreicht. Dieser Gabe folgt eine Infusion mit Folinsäure (200 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und mit 5-Fluorouracil (400 mg/m² KO als intravenöser Bolus, gefolgt von 600 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 22 Stunden). An Tag 2 wird die Gabe von Folinsäure und 5-Fluorouracil in derselben Dosierung wiederholt. Bei dem wöchentlichen Regime werden 80 mg/m² KO CAMPTO verabreicht, es folgt eine Infusion mit Folinsäure (500 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und danach 5-Fluorouracil (2.300 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 24 Stunden) über 6 Wochen.

Die Wirksamkeit von CAMPTO wurde bei 198 behandelten Patienten der Kombina-

	Kombinationsregime (n = 198)		Wöchentlich (n = 50)		Alle 2 Wochen (n = 148)	
	CAMPTO + 5-FU/FS	5-FU/FS	CAMPTO + 5-FU/FS	5-FU/FS	CAMPTO + 5-FU/FS	5-FU/FS
Response-Rate (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-Wert	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediane Zeit bis zum Tumorprogress (Monate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Wert	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Mediane Response-Dauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		p = 0,043		NS	
Mediane Response- und Stabilisationsdauer (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Wert	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediane Dauer bis zum Therapieversagen (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Wert	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Mediane Gesamtüberlebenszeit (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Wert	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5-FU: 5-Fluorouracil; FS: Folinsäure; NS: Nicht signifikant; *: Gemäß Analyse der Per-Protokoll-Population

tionsstudie mit den oben beschriebenen zwei Dosierungsregimen ermittelt:

Im wöchentlichen Dosierungsregime trat schwere Diarrhö bei 44,4 % der Patienten in der CAMPTO-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 CAMPTO-Kombinationsgruppe und bei 2,4 % der Patienten in der 5-Fluorouracil/Folinsäure-Behandlungsgruppe auf.

Zusätzlich war die mediane Zeit bis zu einer definitiven Verschlechterung des Performance-Status in der CAMPTO-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 CAMPTO-Behandlungsgruppen durchweg später ein. Die Entwicklung des Global health status/QoL scale (QL) (= Allgemeiner Gesundheitsstatus) verlief in der CAMPTO-Kombinationsgruppe leicht besser. Obwohl nicht signifikant, zeigt dies eine Wirksamkeit der CAMPTO-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 CAMPTO + 5-FU/FS als Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs untersucht (Studie AVF2107 g). Das Hinzufügen von Bevacizu-

ma zur Kombination CAMPTO + 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.

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.

Bei Kombinationstherapie mit Capecitabin

Die Daten einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosierung von 1.000 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan in der First-line-Behandlung des metasta-

CAMPTO® 20 mg/ml



	AVF2107 g	
	Arm 1 CAMPTO + 5-FU/FS und Placebo	Arm 2 CAMPTO + 5-FU/FS und Avastin ^a
Patientenzahl	411	402
Gesamtüberlebenszeit		
Median (Monate)	15,6	20,3
95%-KI	14,29 bis 16,99	18,46 bis 24,18
Hazard Ratio ^b		0,660
p-Wert		0,00004
Progressionsfreie Überlebenszeit		
Median (Monate)	6,2	10,6
Hazard Ratio		0,54
p-Wert		<0,0001
Gesamtansprechrate		
Rate (%)	34,8	44,8
95%-KI	30,2 bis 39,6	39,9 bis 49,8
p-Wert		0,0036
Response-Dauer		
Median (Monate)	7,1	10,4
Perzentile 25 bis 75 (Monate)	4,7 bis 11,8	6,7 bis 15,0

^a 5 mg/kg alle 2 Wochen

^b Im Vergleich zum Kontrollarm

sierten Kolorektalkarzinoms. 820 Patienten wurden randomisiert entweder einer sequentiellen Therapie (n = 410) oder einer Kombinationstherapie (n = 410) zugeteilt. Die sequentielle Therapie bestand aus einer First-line-Behandlung mit Capecitabin (1.250 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage), einer Second-line-Behandlung mit Irinotecan (350 mg/m² an Tag 1) und einer Third-line-Behandlung mit Capecitabin (1.000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² an Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus einer First-line-Behandlung mit Capecitabin (1.000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Irinotecan (250 mg/m² an Tag 1) (XELIRI) und einer Second-line-Behandlung mit Capecitabin (1.000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² an Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in Intervallen von 3 Wochen verabreicht. In der First-line-Behandlung betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der Intent-to-treat-Population 5,8 Monate (95%-KI: 5,1 bis

6,2 Monate) bei Capecitabin-Monotherapie und 7,8 Monate (95%-KI: 7,0 bis 8,3 Monate) bei XELIRI (p = 0,0002).

Die Daten einer Zwischenauswertung einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosis von 800 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab in der First-line-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. 115 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan (XELIRI) und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (800 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Irinotecan (200 mg/m² als Infusion über 30 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen). Insgesamt 118 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab zugeteilt:

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

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

Capecitabin (1.000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Oxaliplatin (130 mg/m² als Infusion über 2 Stunden an Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen). Das progressionsfreie Überleben betrug nach 6 Monaten in der Intent-to-treat-Population 80 % für XELIRI plus Bevacizumab gegenüber 74 % bei XELOX plus Bevacizumab. Die Gesamtansprechrate (vollständiges Ansprechen plus teilweises Ansprechen) betrug 45 % für XELOX plus Bevacizumab gegenüber 47 % bei XELIRI plus Bevacizumab.

Bei der Monotherapie als Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem 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 CAMPTO wurde bei 765 Patienten mit bei Studieneintritt unter 5-FU dokumentiert progredienter Erkrankung ermittelt.

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

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Dosierungsregime mit einer Dosierung von 125 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 90 Minuten behandelt wurden. Die Behandlung erfolgte über 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Behandlungspause. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Beim Vergleich des wöchentlichen Dosierungsregimes, 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.



	Phase III					
	CAMPTO versus Supportive Care			Irinotecan versus 5-FU		
	Irinotecan n = 183	Supportive Care n = 90	p-Werte	Irinotecan n = 127	5-FU n = 129	p-Werte
Progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten (%)	NE	NE		33,5*	26,7	0,03
Überlebensrate nach 12 Monaten (%)	36,2*	13,8	0,0001	44,8*	32,4	0,0351
Mediane Überlebenszeit (Monate)	9,2*	6,5	0,0001	10,8*	8,5	0,0351

NE: nicht ermittelt; *: Statistisch signifikante Differenz

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.

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

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Daten

Die Intensität der bei Irinotecan hauptsächlich beobachteten Toxizitätserscheinungen (z. B. Leukopenie und Diarrhö) steht im Zusammenhang mit der Exposition 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-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-Syndrom), ein erhöhtes Risiko hämatologischer Toxizität haben (Grad 3 und 4), wenn zuvor Irinotecan in mäßigen oder hohen Dosen verabreicht wurde (>150 mg/m²). Ein Zusammenhang zwischen dem UGT1A1-Genotyp und dem Auftreten von durch Irinotecan induzierter Diarrhö wurde nicht nachgewiesen.

Bei Patienten, die bekanntermaßen homozygot für UGT1A1*28 sind, sollte 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 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 Plasmahalbwertszeit der ersten Phase des dreiphasigen Modells betrug 12 Minuten, der zweiten Phase 2,5 Stunden, und die terminale Phase zeigte eine Halbwertszeit von 14,2 Stunden. SN-38 zeigte ein zweiphasiges Eliminationsprofil mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 13,8 Stunden. 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 µgh/ml bzw. 451 ngh/ml. Eine große interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Parameter wurde allgemein bei SN-38 beobachtet.

An 148 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die in einer Phase-II-Studie mit unterschiedlichen Schemata und mit verschiedenen Dosen behandelt wurden, wurden pharmakokinetische Daten von Irinotecan erhoben. Die pharmakokinetischen Parameter, die mittels eines 3-Kompartiment-Modells berechnet wurden, glichen jenen aus Phase-I-Studien. Alle Studien zeigten, dass die 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 Abbauwegen werden jeweils 12 % einer Dosis metabolisiert:

- Hydrolyse durch eine Carboxylesterase in den aktiven Metaboliten SN-38, SN-38 wird hauptsächlich durch Glukuronidierung und weiter durch biliäre und renale Elimination ausgeschieden (weniger als 0,5 % der Irinotecan-Dosis). Das SN-38-Glucuronid wird wahrscheinlich im Darm anschließend hydrolysiert.
- Oxidativer Abbau durch Cytochrom P450 3A unter Öffnung des äußeren Piperidin-Rings, wodurch APC (ein Glut-

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 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 = Objektive Response-Rate (Patienten mit komplettem Ansprechen oder partiellem Ansprechen); OS = Overall survival time (Gesamtüberlebenszeit); PFS = Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)

aminsäurederivat) 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 Chromosomenaberrationstest an CHO-Zellen und *in vivo* im Mikronukleustest an Mäusen gezeigt. Im Ames-Test zeigte sich jedoch kein mutagenes Potenzial.

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

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

Die Intensität dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel.

Reproduktion

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (Ph.Eur.), Milchsäure, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes auf 3,5), Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes) bei den Durchstechflaschen aus Polypropylen, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit der ungeöffneten Durchstechflaschen beträgt 24 Monate (für die Aufmachung 40 mg in 2 ml) oder 36 Monate

(für die Aufmachungen 100 mg in 5 ml und 300 mg in 15 ml).

Die CAMPTO-Infusionslösung ist bei Aufbewahrung in LDPE- oder PVC-Behältnissen bei normaler Luftfeuchtigkeit und vor Licht geschützt über 28 Tage bei 5 °C bzw. 30 °C physikalisch und chemisch stabil mit Infusionslösungen (0,9%ige [w/v] Natriumchloridlösung und 5%ige [w/v] Glucoselösung). Unter dem Einfluss von Licht wurde eine physikochemische Stabilität bis zu 3 Tagen nachgewiesen.

Um eine mikrobiologische Verunreinigung zu vermeiden, wird jedoch empfohlen, die Infusionslösung erst unmittelbar vor der Anwendung zuzubereiten und die Infusion möglichst schnell nach der Zubereitung zu applizieren. Bei späterem Gebrauch liegt die Verantwortung hinsichtlich Aufbewahrungszeit und -bedingungen beim Anwender. Bei 2 °C bis 8 °C dürfen hierbei 24 Stunden normalerweise nicht überschritten werden, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- Unter 25 °C aufbewahren.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Durchstechflasche aus bernsteinfarbenem Polypropylen zur pharmazeutischen Verwendung mit Halobutylgummverschluss. Die Durchstechflaschen enthalten 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml oder 300 mg/15 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wie alle antineoplastischen Wirkstoffe muss auch CAMPTO mit Vorsicht gehandhabt werden. Das Tragen einer Brille, einer Maske und von Handschuhen ist erforderlich.

Sollte CAMPTO-Lösung oder die Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser und Seife abwaschen. Sollte CAMPTO-Lösung oder die Infusionslösung mit den Schleimhäuten in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser abwaschen.

Zubereitung der Infusionslösung

Wie bei allen Medikamenten zu Injektionszwecken, MUSS DIE CAMPTO-LÖSUNG UNTER ASEPTISCHEN BEDINGUNGEN ZUBEREITET WERDEN (siehe „Dauer der Haltbarkeit“).

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

Die benötigte Menge CAMPTO-Lösung mit einer kalibrierten Spritze unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche entnehmen und in eine(n) 250-ml-Infusionsbeutel/-Infusionsflasche injizieren, die entweder 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung enthält. Anschlie-

ßend durch manuelles Schwenken gründlich mischen.

Entsorgung

Alle Materialien, die zur Verdünnung und Verabreichung verwendet wurden, sollten den üblichen Standards für zytostatische Wirkstoffe entsprechend entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
43289.00.00
5 ml und 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
43290.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.08.1998/30.01.2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin