

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irinomedac® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Durchstechflasche mit 25 ml enthält 500 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat (500 mg/25 ml).

Jede Durchstechflasche mit 50 ml enthält 1000 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat (1000 mg/50 ml).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Sorbitol (E 420)

Dieses Arzneimittel enthält 45 mg Sorbitol pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Irinomedac 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare gelbe Lösung.

pH-Wert 3,0–3,8

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

In Kombination mit Cetuximab ist Irinomedac zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermal growth factor receptor)-exprimierendem metastasierendem kolorektalem Karzinom mit KRAS-Wildtyp ohne vorherige Behandlung oder nach Versagen einer Irinomedac enthaltenden zytotoxischen Therapie angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

In Kombination mit 5-Fluorouracil, Folsäure und Bevacizumab ist Irinomedac zur Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem Karzinom des Kolons und Rektums angezeigt.

In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab wird Irinomedac als Erst-

linientherapie bei Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Empfohlene Dosis:

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten)

Die empfohlene Dosierung für Irinotecan beträgt 350 mg/m², verabreicht als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten alle drei Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten)

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

- Irinotecan plus 5-FU/FA im zweiwöchentlichen Schema

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

Zur Dosierung und Art der Anwendung einer begleitenden Therapie mit Cetuximab wird auf die Produktinformation dieses Arzneimittels verwiesen.

In der Regel wird die gleiche Irinotecan-Dosis angewendet, die in den letzten Zyklen des vorangegangenen Irinotecan enthaltenden Regimes verabreicht wurde. Irinotecan darf nicht früher als eine Stunde nach Ende der Cetuximab-Infusion verabreicht werden.

Zur Dosierung und Art der Anwendung von Bevacizumab wird auf die Fachinformation von Bevacizumab verwiesen.

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

Dosisanpassung:

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

Bei Beginn einer nachfolgenden Infusionstherapie muss die Dosis von Irinotecan und, falls zutreffend, die von 5-Fluorouracil dem schwersten Grad an Nebenwirkungen entsprechend verringert werden, die bei der vorausgegangenen Infusion beobachtet wurden. Die Behandlung muss um 1–2 Wochen verschoben werden, um die Erholung von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen zu ermöglichen.

Bei den folgenden Nebenwirkungen ist eine 15–20%ige Dosisreduktion von Irinotecan und/oder, falls zutreffend, von 5-FU vorzunehmen:

- hämatologische Toxizität (Neutropenie Grad 4, febrile Neutropenie [Neutropenie Grad 3–4 und Fieber Grad 2–4], Thrombozytopenie und Leukopenie [Grad 4]),
- nicht hämatologische Toxizität (Grad 3–4).

Empfehlungen zur Dosisanpassung von Cetuximab, wenn in Kombination mit Irinotecan verabreicht, müssen der Produktinformation dieses Arzneimittels entsprechend befolgt 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 bis zum Auftreten einer objektiven Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Monotherapie: Bei Patienten mit WHO-Performance-Status ≤ 2 richtet sich die Anfangsdosis von Irinotecan nach dem Bilirubin-Spiegel im Blut (bis zum Dreifachen des oberen Normalwertes [ULN]). Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit von mehr als 50% ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2) und daher das Risiko einer Hämatotoxizität erhöht. Deshalb ist bei dieser Patientengruppe 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 dürfen nicht mit Irinotecan behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Studien bei älteren Patienten durchgeführt. Jedoch sollte die Dosis bei dieser Patientengruppe aufgrund des häufigeren Vorkommens verminderter biologischer Funktionen sorgfältig gewählt werden.

Diese Patientengruppe bedarf einer intensiveren Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Über zusätzliche Gegenanzeigen von Cetuximab oder Bevacizumab oder Capecitabin wird auf die Produktinformationen dieser Arzneimittel verwiesen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

- bei Patienten mit einem Risikofaktor, insbesondere jene mit einem WHO-Performance-Status = 2,
- in den sehr seltenen Fällen, in denen es als unwahrscheinlich erachtet wird, dass die Patienten die Empfehlungen zur Behandlung von Nebenwirkungen befolgen (Notwendigkeit einer sofortigen und andauernden antiarrhoischen Behandlung kombiniert mit großer Flüssigkeitsaufnahme bei Beginn einer verzögert einsetzenden Diarrhö). Für diese Patienten wird eine strikte stationäre Überwachung empfohlen.

Wenn Irinotecan als Monotherapie angewendet wird, wird es im Allgemeinen mit dem dreiwöchentlichen Behandlungsschema verordnet. Jedoch kann bei Patienten, die einer

engmaschigeren Verlaufskontrolle bedürfen oder ein besonderes Risiko für eine schwere Neutropenie aufweisen, das wöchentliche Dosierungsschema in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5).

Verzögert einsetzende Diarrhö

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

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

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt, sollte der Patient beginnen, große Mengen elektrolythaltiger Getränke zu trinken, und eine geeignete antiarrhoische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Diese antiarrhoische 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 beginnen können sobald diese auftritt. Außerdem müssen sie sofort den behandelnden Arzt oder die Einrichtung, die Irinotecan verabreicht hat, informieren, sobald/wenn eine Diarrhö auftritt.

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

Zusätzlich zu der antiarrhoischen Behandlung sollte prophylaktisch ein Breitbandantibiotikum gegeben werden, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) verbunden ist.

Zusätzlich zur Behandlung mit Antibiotika wird in den folgenden Fällen eine stationäre Aufnahme zur Behandlung der Diarrhö empfohlen:

- Diarrhö verbunden mit Fieber,
- schwere Diarrhö (die eine intravenöse Rehydratation erfordert),
- Diarrhö, die mehr als 48 Stunden nach dem Einleiten einer hochdosierten Loperamid-Behandlung fortbesteht.

Loperamid darf nicht prophylaktisch gegeben werden, auch nicht bei Patienten, bei denen in vorangegangenen Behandlungs-

zyklen eine verzögert einsetzende Diarrhö aufgetreten ist.

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

Hämatologie

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

Es wird empfohlen, während der Irinotecan-Behandlung einmal wöchentlich das komplette Blutbild zu kontrollieren. Die Patienten sind über das Risiko einer Neutropenie und die Bedeutung von Fieber in Kenntnis zu setzen. Eine febrile Neutropenie (Körpertemperatur > 38 °C und Neutrophilenzahl ≤ 1.000 Zellen/mm³) ist dringend in einem Krankenhaus intravenös mit Breitband-Antibiotika zu behandeln.

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

Bei Patienten mit schwerer Diarrhö besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen und hämatologische Toxizität. Bei Patienten mit schwerer Diarrhö muss das komplette Blutbild bestimmt werden.

Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität

Patienten mit beeinträchtigter UGT1A1-Verstoffwechslung wie etwa Patienten mit Gilbert-Syndrom (z. B. homozygot für *28- oder *6-Variante) haben ein erhöhtes Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö nach einer Irinotecan-Behandlung. Dieses Risiko steigt mit der Irinotecan-Dosierung.

Eine exakte Reduktion bei der Startdosis wurde zwar noch nicht eingeführt, aber bei Patienten mit beeinträchtigter UGT1A1-Verstoffwechslung sollte eine reduzierte Irinotecan-Startdosis erwogen werden, besonders bei Patienten, die Dosen > 180 mg/m² erhalten und bei gebrechlichen Patienten. Die anwendbaren klinischen Leitlinien sollten bei Dosisempfehlungen in dieser Patientengruppe berücksichtigt werden. Nachfolgende Dosen können gemäß der Verträglichkeit der Behandlung für den Patienten erhöht werden.

Eine Bestimmung des UGT1A1-Genotyps ermöglicht die Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö. Der klinische Nutzen einer Genotypisierung vor der Behandlung ist allerdings fraglich, da der Polymorphismus von UGT1A1 nicht für alle Nebenwirkungen der Irinotecan-Therapie verantwortlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des oberen Normalwertes ist aufgrund der Abnahme der Irinotecan-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) und folglich eines erhöhten hämatotoxischen Risikos eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchzuführen. Zu Patienten mit einem Bilirubinwert über dem 3-Fachen des oberen Normalwertes siehe Abschnitt 4.3.

Übelkeit und Erbrechen

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

Akutes cholinerges Syndrom

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom auftritt (definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Anzeichen und Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Myosis und erhöhter Speichelfluss) sollte, sofern nicht klinisch kontraindiziert, Atropinsulfat (0,25 mg subkutan) 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, bei denen ein akutes und schweres cholinerges Syndrom aufgetreten ist, wird für nachfolgende Dosen von Irinotecan die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat empfohlen.

Erkrankungen der Atemwege

Während der Therapie mit Irinotecan tritt gelegentlich eine interstitielle Lungenerkrankung auf, die sich in Form von Lungeninfiltraten darstellt. Eine interstitielle Lungenerkrankung kann letal sein. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung lungentoxischer Arzneimittel, Strahlenbehandlung und koloniestimulierenden Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während einer Irinotecan-Therapie engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden.

Extravasation

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

Ältere Patienten

Aufgrund der bei älteren Patienten größeren Häufigkeit verminderter biologischer Funktionen, insbesondere der Leberfunktion,

sollte die Wahl der Dosis bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit chronisch entzündlicher Darm-erkrankung und/oder Darmverschluss

Bis zur Beseitigung des Darmverschlusses dürfen diese Patienten nicht mit Irinotecan 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).

Herzkrankungen

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

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

Gefäßerkrankungen

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

Sonstiges

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit einem starken Inhibitor (z. B. Ketoconazol) oder Induktor (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Apalutamid) von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter/Männern

Aufgrund der möglichen Genotoxizität sind weibliche Patienten im gebärfähigen Alter

anzuweisen, während der Behandlung und bis 6 Monate nach der letzten Dosis von Irinotecan eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Aufgrund der möglichen Genotoxizität sind männliche Patienten mit weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter anzuweisen, während der Behandlung und bis 3 Monate nach der letzten Dosis von Irinotecan eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Stillzeit

Aufgrund möglicher Nebenwirkungen bei Säuglingen ist das Stillen für die Dauer der Irinotecan-Therapie zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Sonstige Bestandteile

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

Bei Babys und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)**

Johanniskraut: Senkung der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN-38). In einer kleinen pharmakokinetischen Studie (n = 5), in der 350 mg/m² Irinotecan gleichzeitig mit 900 mg Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) verabreicht wurde, wurde eine Senkung der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN-38) um 42 % beobachtet. Infolgedessen darf Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotecan verabreicht werden.

Attenuierte Lebendimpfstoffe (z. B. Gelbfieber-Impfstoff): Risiko einer potenziell letalen Allgemeinerkrankung. Die Inokulation mit einem Lebendimpfstoff ist bei Patienten unter Irinotecan-Behandlung und in den 6 Monaten nach dem Absetzen der Chemotherapie zu vermeiden. Vakzine mit abgetöteten oder inaktivierten Erregern können angewendet werden; das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann allerdings herabgesetzt sein.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan und einem Induktor von Cyto-

chrom-P450 3A4 (CYP3A4) kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4):

Starke CYP3A4- und/oder UGT1A1-Induktoren: (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Apalutamid) Risiko einer reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid und einer verringerten pharmakodynamischen Wirkung. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-induzierenden Antikonvulsiva zu einer reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid führt und die pharmakodynamische Wirkung verringert. Der Einfluss solcher Antikonvulsiva zeigte sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38-Glucuronid um 50 % oder mehr. Neben der Induktion von Cytochrom P450 3A4-Enzymen könnte eine verstärkte Glucuronidierung sowie eine verstärkte biliäre Exkretion bei der reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten eine Rolle spielen. Außerdem mit Phenytoin: Risiko der Exazerbation von Krampfanfällen, die aus verminderter digestiver Phenytoin-Reabsorption resultieren, verursacht durch zytotoxische Arzneimittel.

Starke CYP3A4-Inhibitoren: (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Proteasehemmer, Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin) Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol im Vergleich zur alleinigen Gabe von Irinotecan zu einer Verminderung der AUC von APC um 87 % und einer Erhöhung der AUC von SN-38 um 109 % führte.

UGT1A1-Inhibitoren: (z. B. Atazanavir, Ketoconazol, Regorafenib) Risiko einer erhöhten systemischen Exposition von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan. Behandelnde Ärzte sollten dies beachten, wenn die Kombination unvermeidlich ist.

Andere CYP3A4-Inhibitoren: (z. B. Crizotinib, Idelalisib) Risiko für einen Anstieg der Irinotecan-Toxizität aufgrund einer Verminderung des Stoffwechsels von Irinotecan durch Crizotinib oder Idelalisib.

Vorsicht bei der Anwendung

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

Zu beachtende gleichzeitige Anwendung

Immunsuppressiva: (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus): Exzessive Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation.

Neuromuskulär blockierende Wirkstoffe: Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und neuromuskulär blockierenden Wirkstoffen kann nicht ausgeschlossen werden. Da Irinotecan Anticholinesterase-Aktivität aufweist, kann die neuromuskulär blockierende Wirkung von Suxamethonium verlängert und die neuromuskuläre Blockade

von nicht depolarisierenden Arzneimitteln antagonisiert werden.

Andere Kombinationstherapien

5-Fluorouracil/Folinsäure: Die gleichzeitige Verabreichung von 5-Fluorouracil/Folinsäure in einem Kombinationsregime verändert die Pharmakokinetik von Irinotecan nicht.

Bevacizumab: Wie die Ergebnisse einer diesbezüglichen Interaktionsstudie zeigten, hat Bevacizumab keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Irinotecan und dessen aktiven Metaboliten SN-38. Jedoch schließt dies nicht einen Anstieg der Toxizitäten aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften aus.

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

Antineoplastische Wirkstoffe (einschließlich Flucytosin als Prodrug für 5-Fluorouracil): Nebenwirkungen von Irinotecan, wie z. B. Myelosuppression, können durch andere antineoplastische Wirkstoffe mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung

Aufgrund der möglichen Genotoxizität sind weibliche Patienten im gebärfähigen Alter anzuweisen, während der Behandlung und bis 6 Monate nach der letzten Dosis von Irinotecan eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der möglichen Genotoxizität sind männliche Patienten mit weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter anzuweisen, während der Behandlung und bis 3 Monate nach der letzten Dosis von Irinotecan eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor. Irinotecan erwies sich bei Tieren als embryotoxisch und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf den Ergebnissen der Tierstudien und dem Wirkmechanismus von Irinotecan darf Irinotecan daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf eine Behandlung mit Irinotecan nur nach Abschluss einer Schwangerschaft eingeleitet werden. Eine Schwangerschaft ist zu vermeiden, wenn einer der Partner Irinotecan erhält.

Stillzeit

Die vorliegenden Erfahrungen sind begrenzt, deuten aber darauf hin, dass Irinotecan und dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund möglicher unerwünschter Wirkungen beim Säugling ist das Stillen für die Dauer der Behandlung mit Irinotecan zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Fertilität

Es liegen keine Informationen für den Menschen bezüglich des Effekts von Irinotecan

auf die Fertilität vor. Bei Tieren wurden Nebenwirkungen von Irinotecan auf die Fertilität des Nachwuchses dokumentiert (siehe Abschnitt 5.3). **Vor Beginn der Anwendung von Irinomedac ist zu erwägen, die Patienten auf eine Konservierung von Keimzellen hinzuweisen.**

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

Irinotecan hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten vor der Möglichkeit von Schwindelgefühl oder Sehstörungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan auftreten können, gewarnt und angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

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 auftretend) und Erkrankungen des Blutes einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

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

Sehr häufig wurde ein schweres transientes akutes cholinerges Syndrom beobachtet.

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

MONOTHERAPIE

Die nachfolgenden Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Verabreichung von Irinotecan zusammenhängen, stammen von 765 Patienten bei einer empfohlenen Dosis von 350 mg/m² als Monotherapie. 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) und sehr selten ($< 1/10000$).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 5

Tabelle 1

Nebenwirkungen, berichtet unter Irinotecan-Monotherapie (350 mg/m ² alle 3 Wochen)		
Systemorganklasse nach MedDRA	Häufigkeitsgruppe	Bevorzugter Begriff
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	Abdominalschmerzen
	Häufig	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung
	Sehr häufig	Fieber
	Sehr häufig	Asthenie
Untersuchungen	Häufig	Kreatinin im Blut erhöht
	Häufig	Transaminasen (ALT und AST) erhöht
	Häufig	Bilirubin im Blut erhöht
	Häufig	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Monotherapie)

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

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

Obstipation wurde bei weniger als 10 % der Patienten beobachtet.

Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % schwer (Neutrophile < 500 Zellen/mm³). In den auswertbaren Zyklen traten in 18 % Neutrophilenzahlen unter 1 000 Zellen/mm³ auf, darunter 7,6 % mit Neutrophilenzahlen unter 500 Zellen/mm³.

An Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

Fieber mit 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) auf. 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/dl und 0,9 % mit Hämoglobinwerten < 6,5 g/dl).

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 in der Monotherapie beobachtet.

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

Fieber ohne Infektionen oder begleitende schwere Neutropenie trat bei 12 % der Patienten in der Monotherapie auf.

Laboruntersuchungen

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

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

KOMBINATIONSTHERAPIE

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z. B. 88 % akneiforme Hautausschläge). Über die Nebenwirkungen der Kombination von Irinotecan mit Cetuximab siehe auch die jeweilige Fachinformation.

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

Thrombose/Embolie. *Häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade:* Überempfindlichkeitsreaktion, myokardiale Ischämie/Herzinfarkt. *Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4:* febrile Neutropenie. Zur vollständigen Information über die Nebenwirkungen von Capecitabin siehe die Fachinformation von Capecitabin.

Bei mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab behandelten Patienten berichtete Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 schließen, zusätzlich zu den unter einer Capecitabin-Monotherapie oder verglichen mit einer Capecitabin-Monotherapie mit größerer Häufigkeit gesehenen, ein: *Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4:* Neutropenie, Thrombose/Embolie, Hypertonie und myokardiale Ischämie/Herzinfarkt. Zur vollständigen Information über die Nebenwirkungen von Capecitabin und Bevacizumab siehe die jeweilige Fachinformation von Capecitabin und Bevacizumab.

Hypertonie mit Schweregrad 3 war das hauptsächlich bedeutende Risiko im Zusammenhang mit der zusätzlichen Gabe von Bevacizumab zu einem Bolus mit Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure. Zusätzlich gab es einen geringen Anstieg Chemotherapie-bedingter Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 von Diarrhö und Leukopenie bei diesem Regime verglichen mit Patienten, die eine Bolusdosis Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure alleine erhielten. Weitere Informationen über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab siehe die Fachinformation von Bevacizumab.

Irinotecan wurde in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei metastasiertem Kolorektalkarzinom 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 Unterhautgewebes.

Die folgenden Nebenwirkungen, welche möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von -Irinotecan zurückzuführen sind, wurden bei 145 Patienten berichtet, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure alle 2 Wochen mit der empfohle-

nen Dosierung von 180 mg/m² behandelt wurden.

Siehe Tabelle 2

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.

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

Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % der Patienten schwer (Neutrophile < 500 Zellen/mm³). In den auswertbaren Zyklen traten in 67,3 % Neutrophilenzahlen unter 1 000 Zellen/mm³ auf, darunter 2,7 % mit Neutrophilenzahlen unter 500 Zellen/mm³. Innerhalb von 7 bis 8 Tagen war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

Fieber mit 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 97,2 % der Patienten berichtet (2,1 % mit Hämoglobinwerten < 8 g/dl).

Thrombozytopenie (< 100 000 Zellen/mm³) wurde bei 32,6 % der Patienten und 21,8 % der Zyklen beobachtet. Es wurden keine schweren Thrombozytopenien (< 50 000 Zellen/mm³) beobachtet.

Akutes cholinerges Syndrom

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

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

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

Laboruntersuchungen

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

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

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

WEITERE NEBENWIRKUNGEN BERICHTET IN KLINISCHEN STUDIEN MIT WÖCHENTLICHEM IRINOTECAN-REGIME

Die folgenden zusätzlichen arzneimittelbezogenen Ereignisse wurden in klinischen Studien mit Irinotecan berichtet: Schmerz, Sepsis, Rektalstörung, gastrointestinaler

Tabelle 2

Nebenwirkungen, berichtet unter Irinotecan-Kombinationstherapie (180 mg/m ² alle 2 Wochen)		
Systemorganklasse nach MedDRA	Häufigkeitsgruppe	Bevorzugter Begriff
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	Abdominalschmerzen
	Häufig	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung
	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Fieber
Untersuchungen	Sehr häufig	Transaminasen (ALT und AST) erhöht
	Sehr häufig	Bilirubin im Blut erhöht
	Sehr häufig	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht

Candida-Befall, Hypomagnesiämie, Hautausschlag, kutane Zeichen, anormaler Gang, Verwirrtheit, Kopfschmerz, Synkope, Hitze-wallung, Bradykardie, Harnwegsinfektion, Brustschmerzen, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Extravasation, Tumorlyse-Syndrom, kardiovaskuläre Störungen (Angina pectoris, Herzstillstand, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, periphere Gefäßstörung, Gefäßstörung) und thromboembolische Ereignisse (arterielle Thrombose, zerebraler Infarkt, zerebrovaskulärer Insult, tiefe Venenthrombose, periphere Embolie, Lungenembolie, Thrombophlebitis, Thrombose und plötzlicher Tod) (siehe Abschnitt 4.4).

ERFAHRUNGEN NACH MARKTEINFÜHRUNG

Die Häufigkeiten der Erfahrungen nach Markteinführung sind nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 7

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Topoisomerase 1 (TOP1) Inhibitoren, ATC-Code: L01CE02

Wirkmechanismus

Irinotecan ist ein halbsynthetisches Derivat von Camptothecin. Es handelt sich um einen antineoplastischen Wirkstoff, der als spezifischer Inhibitor der DNA-Topoisomerase I agiert. In den meisten Geweben wird Irinotecan durch die Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich in gereinigter Topoisomerase I als aktiver als Irinotecan und für mehrere Tumorzelllinien von Mäusen und Menschen als zytotoxischer

Tabelle 3

Systemorganklasse nach MedDRA	Bevorzugter Begriff
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 Pilzinfektionen* Virusinfektionen†
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<ul style="list-style-type: none"> Thrombozytopenie mit Anti-Thrombozyten-Antikörpern
Erkrankungen des Immunsystems	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensitivitätsreaktion anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> Dehydratation (aufgrund von Diarrhö und Erbrechen) Hypovolämie
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 oder kurz nach Infusion von Irinotecan Parästhesie Unwillkürliche Muskelkontraktionen
Herzerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> Hypertonie (während oder nach Infusion) Herz-Kreislauf-Versagen‡
Gefäßerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> Hypotonie‡
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"> Darmobstruktion Ileus: Fälle von Ileus ohne vorhergehende Kolitis wurden ebenfalls berichtet Megakolon gastrointestinale Blutung Kolitis; in einigen Fällen erschwert durch Ulzeration, Blutung, Ileus oder Infektion Typhlitis ischämische Kolitis ulzerative Kolitis symptomatisch oder asymptomatisch erhöhte Pankreasenzyme intestinale Perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> Steatohepatitis Hepatische Steatose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<ul style="list-style-type: none"> Hautreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> 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‡
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<ul style="list-style-type: none"> Reaktionen an der Infusionsstelle
Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> Amylase erhöht Lipase erhöht Hypokaliämie Hyponatriämie meistens verbunden mit Diarrhö und Erbrechen erhöhte Transaminasespiegel (d. h. AST und ALT) ohne progrediente Lebermetastasen wurden sehr selten berichtet
* z. B. <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia, bronchopulmonale Aspergillose, systemische Candida-Infektion.	
† z. B. Herpes zoster, Influenza, Hepatitis-B-Reaktivierung, Kolitis durch Zytomegalievirus	
‡ Vereinzelt wurden Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislaufversagen beobachtet, und zwar bei Patienten mit Episoden von Dehydratation im Zusammenhang mit Diarrhö und/oder Erbrechen oder Sepsis.	

als Irinotecan erwies. Die Hemmung der DNA-Topoisomerase I durch Irinotecan oder SN-38 verursacht Einzelstrang-DNA-Läsionen, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Die zytotoxische Wirkung erwies sich als zeitabhängig und war spezifisch für die S-Phase.

In vitro wurden Irinotecan und SN-38 durch das P-Glycoprotein MDR nicht signifikant erkannt und zeigten zytotoxische Wirkungen gegen doxorubicin- und vinblastinresistente Zelllinien.

Weiterhin besitzt Irinotecan eine breite *in-vivo*-Antitumorwirkung gegen Maus-Tumormodelle (P03-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 exprimieren (vincristin- und doxorubicinresistente P388-Leukämien).

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kombinationsbehandlung als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs

Bei der Kombinationstherapie mit Folinsäure und 5-Fluorouracil

Es wurde eine Phase-III-Studie mit 385 nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Krebs durchgeführt, die mit dem zweiwöchentlichen (siehe Abschnitt 4.2) oder dem wöchentlichen Dosierungsschema behandelt wurden. Im zweiwöchentlichen Schema folgt an Tag 1 der Verabreichung von 180 mg/m² Irinotecan einmal alle zwei Wochen eine Infusion von Folinsäure (200 mg/m² als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und 5-Fluorouracil (400 mg/m² als intravenöse Bolusinjektion, gefolgt von 600 mg/m² als intravenöse Infusion über 22 Stunden). An Tag 2 werden Folinsäure und 5-Fluorouracil in gleicher Dosierung und nach gleichem Schema verabreicht. Bei dem wöchentlichen Schema folgt der Verabreichung von 80 mg/m² Irinotecan eine Infusion von Folinsäure (500 mg/m² als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und anschließend 5-Fluorouracil (2.300 mg/m² als intravenöse Infusion über 24 Stunden) über 6 Wochen.

In der Studie zur Kombinationstherapie, in der die 2 oben beschriebenen Dosierungsschemata angewendet wurden, wurde die Wirksamkeit von Irinotecan bei 198 behandelten Patienten ermittelt:

Siehe Tabelle 4 auf Seite 8

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

Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelt wurden, und 2,4 % bei Patienten, die mit 5-FU/FA allein behandelt wurden.

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

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

Bei Kombinationstherapie mit Bevacizumab

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie der Phase III mit aktiver Kontrolle wurde Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan/5-FU/FA als Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs untersucht (Studie AVF2107g). Das Hinzufügen von Bevacizumab zur Kombination Irinotecan/5-FU/FA bewirkte eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der anhand der Gesamtüberlebenszeit beurteilte klinische Nutzen konnte in allen vorab festgelegten Patienten-Subgruppen beobachtet werden, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisation des Primärtumors, Anzahl betroffener Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren. Es wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Bevacizumab verwiesen. Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie AVF2107g sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 5

Bei Kombinationstherapie mit Cetuximab

EMR 62 202-013: 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/FA) (599 Patienten) mit der entsprechenden Chemotherapie allein (599 Patienten) verglichen. Innerhalb der für den KRAS-Status auswertbaren Patientengruppe betrug der Anteil der Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren 64 %.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 6 auf Seite 9

Bei Kombinationstherapie mit Capecitabin

Die Daten einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosierung von 1.000 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan in der First-Line-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. Achthundertzwanzig (820) Patienten wurden randomisiert entweder einer sequentiellen Therapie

Tabelle 4

	Kombinations-schemata (n = 198)		Wöchentliches Schema (n = 50)		2-wöchentliches Schema (n = 148)	
	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA
Ansprechrate (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-Wert	< 0,001		0,045		0,005	
Mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Monate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Wert	0,001		NS		0,001	
Mittlere Ansprech- dauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		0,043		NS	
Mittlere Ansprech- und Stabilisations- dauer (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Wert	< 0,001		NS		0,003	
Mittlere Zeit bis zum Versagen der Behandlung (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Wert	0,0014		NS		< 0,001	
Mittlere Überlebens- zeit (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Wert	0,028		NS		0,041	

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

Tabelle 5

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotecan/5-FU/FA + Placebo	Arm 2 Irinotecan/5-FU/FA + Bevacizumab ^a
Anzahl der Patienten	411	402
Gesamtüberlebenszeit		
Median (Monate)	15,6	20,3
95 % Konfidenzintervall	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard-Ratio ^b		0,660
p-Wert		0,00004
Progressionsfreie Überlebenszeit		
Median (Monate)	6,2	10,6
Hazard-Ratio ^b		0,54
p-Wert		< 0,0001
Gesamtansprechrate		
Rate (%)	34,8	44,8
95 % Konfidenzintervall	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-Wert		0,0036
Ansprechdauer		
Median (Monate)	7,1	10,4
Perzentile 25 – 75 (Monate)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

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

(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.

Einhundertfünfzehn (115) Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan (XELIRI) und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (800 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Irinotecan (200 mg/m² als Infusion über 30 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen). Insgesamt 118 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (1.000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Oxaliplatin (130 mg/m² als Infusion über 2 Stunden an Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen). Das progressionsfreie Überleben betrug nach 6 Monaten in der Intent-to-treat-Population 80 % für XELIRI plus Bevacizumab gegenüber 74 % bei XELOX plus Bevacizumab. Die Gesamtansprechrate (vollständiges Ansprechen plus teilweises Ansprechen) betrug 45 % für XELOX plus Bevacizumab gegenüber 47 % bei XELIRI plus Bevacizumab.

Bei der Monotherapie als Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs

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

Siehe Tabelle 7

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

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt,

Tabelle 6

Variable/ Kenngröße	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

Tabelle 7

Phase-III-Studien	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
Mediane Überlebenszeit (Monate)	9,2*	6,5	0,0001	10,8*	8,5	0,0351

* Statistisch signifikanter Unterschied; NE = nicht ermittelt

die mit einem wöchentlichen Dosierungsschema mit einer Dosierung von 125 mg/m², verabreicht als intravenöse Infusion über 90 Minuten für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Behandlungspause, behandelt wurden. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Beim wöchentlichen Dosierungsschema, bei dem 193 Patienten mit einer Anfangsdosierung von 125 mg/m² behandelt wurden, wurde, verglichen mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema, ein ähnliches Nebenwirkungsprofil beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls war 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, metastasiertem kolorektalem Karzinom, bei denen eine Irinotecan enthaltende zytotoxische Therapie kürzlich versagt hatte und die einen Karnofsky-Index von mindestens 60 % aufwiesen (bei der Mehrzahl der Patienten lag jedoch ein Karnofsky-Index von \geq 80 % vor), die Kombinationstherapie. EMR 62 202-007: In dieser randomisierten Studie wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecan (218 Patienten) mit einer

Cetuximab-Monotherapie (111 Patienten) verglichen. IMCL CP02-9923: In dieser einarmigen, offenen Studie wurde die Kombinationsbehandlung bei 138 Patienten untersucht. Die Wirksamkeitsdaten dieser Studien sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 8 auf Seite 10

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m² betrug die mittleren Plasmahöchstkonzentrationen 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 wird allgemein bei SN-38 beobachtet.

Verteilung

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten, die alle 3 Wochen eine 30-minütige intravenöse Infusion von 100–750 mg/m² erhielten, betrug das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) 157 l/m².

Tabelle 8

Studie	n	ORR		DCR		PFS (Monate)		OS (Monate)	
		n (%)	95 %-KI	n (%)	95 %-KI	Median	95 %-KI	Median	95 %-KI
Cetuximab + Irinotecan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-00	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

KI = Konfidenzintervall; DCR = disease control rate (Patienten mit vollständigem Ansprechen, teilweisem Ansprechen oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 6 Wochen); ORR = objective response rate (Patienten mit vollständigem Ansprechen oder teilweisem Ansprechen); OS = overall survival time (Gesamtüberlebenszeit); PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben)

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

Biotransformation

Untersuchungen mit ¹⁴C-markiertem Wirkstoff zur Mengenbilanzierung und zum Metabolismus zeigten, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten Irinotecan-Dosis unverändert ausgeschieden werden, wobei 33 % in den Faeces, hauptsächlich aus der Galle stammend, und 22 % im Urin gefunden werden.

Über zwei Abbauewege werden jeweils 12 % einer Dosis metabolisiert:

- Hydrolyse durch eine Carboxylesterase in den aktiven Metaboliten SN-38. SN-38 wird hauptsächlich durch Glucuronidierung 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.
- Von Cytochrom P450 3A abhängige Oxidation mit Öffnung des äußeren Piperidin-Rings, wodurch APC (ein Aminopentansäurederivat) und NPC (ein primäres Aminderivat) entstehen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Elimination

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. 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.

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 Plasmaexposition gegenüber dem Wirkstoff wie eine Dosis von

350 mg/m² bei Krebspatienten mit normalen Leberparametern.

Linearität/Nicht-Linearität

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, gliederten jene aus Phase-I-Studien. Alle Studien zeigten, dass die Exposition gegenüber Irinotecan und SN-38 proportional mit der verabreichten Irinotecan-Dosis ansteigt. Ihr kinetisches Verhalten ist unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen Zyklen und dem Anwendungsschema.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Intensität der bei Irinotecan hauptsächlich anzutreffenden Toxizitäten (z. B. Leukopenie und Diarrhö) steht im Zusammenhang mit der Exposition (AUC) gegenüber Muttersubstanz und Metabolit SN-38. Es wurden signifikante Korrelationen zwischen der hämatologischen Toxizität (Abnahme der weißen Blutzellen und Neutrophilen zum Zeitpunkt des Nadir) oder des Schweregrades der Diarrhö und sowohl der AUC-Werte von Irinotecan als auch des aktiven Metaboliten SN-38 bei der Monotherapie beobachtet.

Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität:

Die 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. Die am besten beschriebenen genetischen Varianten von UGT1A1 sind UGT1A1*28 und UGT1A1*6. Diese Varianten und andere angeborene Mängel bei der UGT1A1-Expression (wie das Gilbert- und das Crigler-Najjar-Syndrom) sind mit einer verringerten Aktivität dieses Enzyms assoziiert.

Patienten mit beeinträchtigter UGT1A1-Verstoffwechslung (z. B. homozygot für die *28- oder *6- Variante von UGT1A1) haben infolge der Akkumulation von SN-38 ein erhöhtes Risiko für schwere Reaktionen wie Neutropenie und Diarrhö nach der Verabrei-

chung von Irinotecan. Laut Daten aus mehreren Metaanalysen ist das Risiko höher bei Patienten, die Irinotecan-Dosen > 180 mg/m² erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö kann die UGT1A1-Genotypisierung durchgeführt werden. Das homozygote UGT1A1*28 tritt in den Populationen Europas, Afrikas, des Nahen Ostens und Lateinamerikas mit einer Häufigkeit von 8–20 % auf. Die *6-Variante fehlt in diesen Populationen nahezu völlig. In der ostasiatischen Population tritt *28/*28 mit einer Häufigkeit von etwa 1–4 % auf, *6/*28 mit 3–8 % und *6/*6 mit 2–6 %. In der zentral- und südasiatischen Population tritt *28/*28 mit einer Häufigkeit von etwa 17 % auf, *6/*28 mit etwa 4 % und *6/*6 mit etwa 0,2 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Mutagenität von Irinotecan und SN-38 wurde *in vitro* im Chromosomen-Aberrations-test an CHO-Zellen und *in vivo* im Mikrokernleustest 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 mit Irinotecan wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Die wesentlichen toxischen Wirkungen wurden im hämopoetischen 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 (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

3 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 6 Stunden bei Raumtemperatur (etwa 25 °C) und Raumlicht 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 Verantwortung des Anwenders, die normalerweise 6 Stunden bei Raumtemperatur oder 24 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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Irinomedac 40 mg:

Eine 2-ml-Durchstechflasche aus braunem Glas mit Halobutylgummiverschluss, auf der Innenseite mit inertem Fluorpolymer beschichtet.

Irinomedac 100 mg:

Eine 5-ml-Durchstechflasche aus braunem Glas mit Halobutylgummiverschluss, auf der Innenseite mit inertem Fluorpolymer beschichtet.

Irinomedac 300 mg:

Eine 15-ml-Durchstechflasche aus braunem Glas mit Halobutylgummiverschluss, auf der Innenseite mit inertem Fluorpolymer beschichtet.

Irinomedac 500 mg:

Eine 25-ml-Durchstechflasche aus braunem Glas mit Halobutylgummiverschluss, auf der Innenseite mit inertem Fluorpolymer beschichtet.

Irinomedac 1000 mg:

Eine 50-ml-Durchstechflasche aus braunem Glas mit Halobutylgummiverschluss, auf der Innenseite mit inertem Fluorpolymer beschichtet.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Nur zum einmaligen Gebrauch.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

72255.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. Mai 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Dezember 2017

10. STAND DER INFORMATION

10.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt