

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Das Konzentrat enthält 20 mg/ml Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat (entsprechend 17,33 mg/ml Irinotecan). Durchstechflaschen mit Irinotecan Fresenius enthalten 40 mg, 100 mg, 300 mg oder 500 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Sorbitol E420 (Ph. Eur.)
Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Blassgelbe, klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Irinotecan Fresenius ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom:

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

In Kombination mit Cetuximab wird Irinotecan Fresenius bei Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-exprimierendem, metastasiertem Kolorektalkarzinom mit KRAS-Wildtyp angewendet, die keine vorangehende Behandlung gegen die metastasierte Erkrankung erhalten haben oder die auf eine vorangegangene irinotecanhaltige Chemotherapie nicht ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

In Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab wird Irinotecan Fresenius als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.

In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab wird Irinotecan Fresenius als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur für Erwachsene. Irinotecan Fresenius wird nach Verdünnung in eine periphere oder zentrale Vene infundiert.

Empfohlene Dosierung:

Als Monotherapie (für vorbehandelte Patienten):

Die empfohlene Dosis von Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O beträgt 350 mg/m², als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten alle 3 Wochen verabreicht (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Als Kombinationstherapie (für nicht vorbehandelte Patienten):

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

- Irinotecan plus 5-FU/FA alle 2 Wochen.

Die empfohlene Dosis von Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O beträgt 180 mg/m² einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten verabreicht, gefolgt von einer Infusion mit Folinsäure und 5-Fluorouracil.

Zur Dosierung und Art der Anwendung einer begleitenden Therapie mit Cetuximab beachten Sie die Produktinformation für dieses Arzneimittel.

In der Regel wird die gleiche Irinotecan-Dosis verwendet, die in den letzten Zyklen des vorausgehenden Irinotecan enthaltenden Regimes verabreicht wurde. Irinotecan darf nicht früher als 1 Stunde nach Beendigung der Cetuximab-Infusion verabreicht werden.

Zur Dosierung und Art der Anwendung von Bevacizumab beachten Sie die Fachinformation für 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.

Dosisanpassungen:

Irinotecan sollte erst nach angemessener Erholung von sämtlichen Nebenwirkungen auf Grad 0 oder 1 gemäß NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) sowie nach vollständigem Abklingen einer behandlungsbedingten Diarrhö verabreicht werden.

Zu Beginn einer nachfolgenden Infusionstherapie sollte die Dosis von Irinotecan Fresenius und 5FU, falls zutreffend, entsprechend dem schwersten Grad bei der vorausgegangenen Infusion beobachteter Nebenwirkungen, verringert werden. Die Behandlung sollte um 1 bis 2 Wochen verschoben werden, um die Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Eine Dosisreduktion von 15 bis 20 % für Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O und/oder 5-FU, falls zutreffend, sollte bei Auftreten der folgenden Nebenwirkungen vorgenommen werden:

- 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).

Die Empfehlungen zur Dosisanpassung von Cetuximab, verabreicht in Kombination mit Irinotecan, müssen entsprechend der Produktinformation dieses Arzneimittels berücksichtigt werden.

Nach den Angaben in der Fachinformation von Capecitabin wird bei einer Kombinationstherapie mit Capecitabin bei Patienten ab 65 Jahren eine Verringerung der Initialdosis von Capecitabin auf zweimal täglich 800 mg/m² empfohlen. Weitere Informationen zur Dosisanpassung in der Kombinationstherapie finden Sie in der Fachinformation von Capecitabin.

Behandlungsdauer:

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

Spezielle Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei der Monotherapie: Bei Patienten mit einem Performance-Status ≤ 2 sollte sich die Anfangsdosierung von Irinotecan nach dem Bilirubinspiegel im Blut (bis zum 3fachen des oberen Normalwertes [ULN]) richten. Bei diesen Patienten mit einer Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit über 50 % ist die Irinotecan-Clearance vermindert (siehe Abschnitt 5.2), wodurch ein erhöhtes Risiko für eine Hämotoxizität besteht. Deshalb sollte bei dieser Patientenpopulation eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchgeführt werden.

- Bei Patienten mit einem Bilirubinwert bis zum 1,5fachen des oberen Normalwertes beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O 350 mg/m²,
- Bei Patienten mit einem Bilirubinwert vom 1,5fachen bis zum 3fachen des oberen Normalwertes beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O 200 mg/m²,
- Patienten mit einem Bilirubinwert über dem 3fachen des oberen Normalwertes sollten nicht mit Irinotecan behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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

Ältere Patienten:

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Studien bei älteren Patienten durchgeführt. Bei dieser Population sollte die Dosis jedoch besonders sorgfältig gewählt werden, da biologische Funktionen bei älteren Patienten häufiger reduziert sind. Diese Patientengruppe bedarf einer intensiveren Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung und Verabreichung des Arzneimittels

Irinotecan ist zytotoxisch. Für Informationen bezüglich der Verdünnung und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Irinotecan darf nicht als intravenöser Bolus oder als intravenöse Infusion über weniger als 30 Minuten oder länger als 90 Minuten verabreicht werden.

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 > 3-faches des oberen Normalwertes (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Funktionsstörung des Knochenmarks.
- WHO Performance Status > 2.
- Gleichzeitige Anwendung mit Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5).

Beachten Sie bitte weitere Kontraindikationen von Cetuximab oder Bevacizumab oder Capecitabin in den entsprechenden Fachinformationen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Irinotecan Fresenius sollte auf Abteilungen beschränkt bleiben, 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 Häufigkeit von Nebenwirkungen darf Irinotecan Fresenius in den folgenden Fällen nur verschrieben werden, wenn der erwartete Nutzen gegen die möglichen therapeutischen Risiken abgewogen wurde:

- Bei Patienten mit einem Risikofaktor, insbesondere bei jenen mit einem Performance-Status = 2 (nach WHO-Kriterien).
- In jenen seltenen Fällen, in denen die Patienten die Empfehlungen für die Behandlung von Nebenwirkungen möglicherweise nicht beachten (Notwendigkeit einer sofortigen und anhaltenden antidiarrhöischen Behandlung kombiniert mit hoher Flüssigkeitseinnahme bei Eintritt der verzögerten Diarrhö). Für solche Patienten wird eine strenge Überwachung in einem Krankenhaus empfohlen.

Wenn Irinotecan Fresenius in der Monotherapie angewendet wird, wird es normalerweise in einem dreiwöchigen Dosierungsschema verschrieben. Bei Patienten, die eine intensivere Verlaufskontrolle benötigen oder ein besonderes Risiko für das Auftreten einer schweren Neutropenie haben, kann jedoch ein einwöchiges Dosierungsschema erwogen werden (siehe Abschnitt 5).

Verzögert einsetzende Diarrhö

Die Patienten müssen über das Risiko einer verzögert einsetzenden Diarrhö, die mehr als 24 h nach der Verabreichung von Irinotecan und jederzeit vor dem nächsten Behandlungszyklus auftreten kann, in Kenntnis gesetzt werden. Bei der Monotherapie lag die mittlere Zeit bis zum Eintritt des ersten wässrigen Stuhls bei Tag 5 nach der Infusion von Irinotecan. Die Patienten müssen ihren Arzt schnell darüber informieren und sofort mit der entsprechenden Therapie beginnen.

Patienten mit einem erhöhten Risiko für Durchfall sind jene, die eine vorangehende Becken-/Abdominal-Radiotherapie erhalten haben, jene mit einer Hyperleukozytose vor Behandlungsbeginn, Patienten mit einem Performance-Status ≥ 2 und Frauen. Wenn die Diarrhö nicht ordnungsgemäß behandelt wird, kann sie lebensbedrohlich sein, insbesondere wenn der Patient gleichzeitig neutropenisch ist.

Sobald der erste wässrige Stuhl auftritt, sollte der Patient mit der Einnahme von großen Mengen elektrolythaltiger Getränke beginnen und es muss sofort eine entsprechende antidiarrhöische Behandlung begonnen werden. Diese antidiarrhöische Behandlung wird durch die Abteilung verschrieben, in der Irinotecan verabreicht wurde. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus müssen die Patienten die verschriebenen Arzneimittel erhalten, damit sie die Diarrhö behandeln können, sobald diese beginnt. Darüber hinaus muss beim Einsetzen der Diarrhö der zuständige Arzt oder jene Abteilung des Krankenhauses informiert werden, die das Irinotecan verabreicht hat.

Die gegenwärtig empfohlene antidiarrhöische Behandlung besteht aus hohen Dosen Loperamid (4 mg bei der ersten Einnahme und danach 2 mg alle 2 Stunden). Diese Therapie muss für 12 Stunden nach dem letzten wässrigen Stuhl fortgesetzt und darf nicht modifiziert werden. Loperamid darf in diesen Dosen aufgrund des Risikos eines paralytischen Ileus auf keinen Fall länger als 48 Stunden hintereinander verabreicht werden, aber auch nicht weniger als 12 Stunden.

Zusätzlich zur antidiarrhöischen Behandlung muss prophylaktisch ein Breitbandsantibiotikum gegeben werden, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie (Zahl der Neutrophilen $<500/\text{mm}^3$) verbunden ist.

Zusätzlich zur Antibiotika-Therapie wird in folgenden Fällen eine Krankenhausaufnahme zur Behandlung der Diarrhö empfohlen:

- Bei Diarrhö in Verbindung mit Fieber,
- Bei schwerer Diarrhö (erfordert intravenöse Rehydratation),
- Bei einer Diarrhoe, die nach Einleitung einer hochdosierten Loperamid-Behandlung mehr als 48 Stunden fortbesteht.

Loperamid darf nicht prophylaktisch verabreicht werden, auch nicht bei Patienten, bei denen nach vorherigen Behandlungszyklen eine verzögerte Diarrhö aufgetreten ist.

Bei Patienten, bei denen eine schwere Diarrhö aufgetreten ist, wird für die nachfolgenden Behandlungszyklen eine Dosisreduktion 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.

Während der Behandlung mit Irinotecan wird eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes empfohlen. Patienten sind auf das Risiko von Neutropenien und auf die Bedeutung von auftretendem Fieber hinzuweisen. Eine febrile Neutropenie (Temperatur $> 38^\circ\text{C}$ und Neutrophilenzahl ≤ 1.000 Zellen/ mm^3) muss vordringlich in einem Krankenhaus in einem intravenös mit Breitbandantibiotika behandelt werden.

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Zu Beginn der Behandlung und vor jedem Zyklus müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Bilirubin - Werten vom 1,5fachen bis zum 3fachen des oberen Normalwertes sollte, aufgrund der Abnahme der Irinotecan-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) und folglich eines erhöhten Hämotoxizitätsrisikos bei dieser Patientengruppe, eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchgeführt werden. Irinotecan Fresenius darf nicht bei Patienten eingesetzt werden, deren Bilirubinwerte über dem 3fachen des oberen Normalwertes liegen (siehe Abschnitt 4.3).

Übelkeit und Erbrechen

Vor jeder Behandlung mit Irinotecan wird eine prophylaktische Behandlung mit einem Antiemetikum empfohlen. Übelkeit und Erbrechen wurden häufig berichtet. Patienten mit Erbrechen verbunden mit verzögert auftretender Diarrhö sind für die Behandlung so schnell wie möglich zu hospitalisieren.

Akutes cholinerges Syndrom

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom auftritt (definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Zeichen und Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Myosis und verstärkter Speichelfluss), sollte, sofern nicht klinisch kontraindiziert, Atropin-Sulfat (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 Patienten mit Asthma. Bei Patienten, bei denen ein schweres cholinerges Syndrom aufgetreten ist, wird bei nachfolgenden Dosen von Irinotecan die prophylaktische Anwendung von Atropin-Sulfat empfohlen.

Respiratorische Funktionsstörungen

Während der Irinotecan-Therapie kann gelegentlich eine interstitielle Lungenerkrankung auftreten, die sich in Form von pulmonalen Infiltraten darstellt. Eine interstitielle Lungenerkrankung kann tödlich verlaufen. Risikofaktoren, die möglicherweise mit einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung von pneumotoxischen Arzneimitteln, Strahlentherapie und kolonie-stimulierenden Faktoren ein.

Patienten mit Risikofaktoren sollten vor und während einer Irinotecan-Therapie engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden.

Extravasation

Im Fall einer Extravasation besitzt Irinotecan bekanntermaßen keine nekrotisierende Wirkung. Eine Extravasation sollte dennoch sorgfältig verhindert werden und der Ort der Infusion ist auf Zeichen einer Entzündung zu überwachen. Bei Auftreten einer Extravasation werden eine Spülung und die Anwendung von Eis an der betroffenen Stelle empfohlen.

Ältere Patienten

Aufgrund der bei älteren Patienten höheren Frequenz eingeschränkter biologischer Funktionen, insbesondere der Leberfunktion, sollte die Dosis von Irinotecan bei dieser Patientengruppe sorgfältig gewählt werden.

Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und/oder Darmverschluss

Die Patienten dürfen bis zum Rückgang des Darmverschlusses nicht mit Irinotecan Fresenius 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 Dehydration 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

Vor allem bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung, weiteren bekannten Risiken für Herzkrankheiten oder vorausgegangener zytotoxischer Chemotherapie wurden ischämische Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit bekannten Risikofaktoren sind folglich engmaschig zu überwachen, um alle beeinflussbaren Risikofaktoren zu minimieren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie).

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.

Immunsuppressive Wirkungen/erhöhte Anfälligkeit für Infekte

Die Gabe von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen kann bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika einschließlich von Irinotecan geschwächt wurde, zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen. Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff ist bei Patienten unter Irinotecan-Behandlung zu vermeiden. Vakzine mit abgetöteten oder inaktivierten Erregern können angewendet werden, das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann allerdings herabgesetzt sein.

Sonstiges

Da dieses Arzneimittel Sorbitol enthält, ist es bei angeborener Fruktose-Intoleranz nicht geeignet.

Seltene Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, bei denen mit Diarrhö und/oder Erbrechen verbundene Episoden von Dehydratation oder Sepsis auftraten.

Kontrazeptive Maßnahmen müssen während und mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung durchgeführt werden.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und neuromuskulär blockierenden Wirkstoffen kann nicht ausgeschlossen werden. Irinotecan weist eine Anticholinesterase-Aktivität auf. Arzneimittel mit Anticholinesterase-Aktivität können die neuromuskulär blockierenden Wirkungen von Suxamethonium verlängern und die neuromuskuläre Blockade nicht-depolarisierender Arzneimittel kann antagonisiert werden.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A-induzierenden Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin) zu einer verminderten Exposition

gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38 Glukuronid und zu verminderten pharmakodynamischen Wirkungen führt.

Die Auswirkungen solcher Antikonvulsiva zeigen sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38G um 50% oder mehr. Neben der Induktion von Cytochrom-P450-3A-Enzymen können eine verstärkte Glukuronidation und eine verstärkte biliäre Ausscheidung eine Rolle bei der Verminderung der Exposition gegenüber Irinotecan und dessen Metaboliten spielen.

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

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

In einer kleinen pharmakokinetischen Studie (n = 5), in welcher 350 mg/ m² Irinotecan gleichzeitig mit 900 mg Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) verabreicht wurde, wurde eine Verringerung der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von irinotecan (SN-38) um 42% beobachtet. Johanniskraut verringert die SN-38 Plasmaspiegel. Demnach darf Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotecan verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Atazanavir-Sulfat

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir-Sulfat, einem CYP3A4- und UGT1A1-Inhibitor, kann zu einer erhöhten systemischen Exposition von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, führen. Dies ist von Medizinern bei der gleichzeitigen Gabe dieser Arzneimittel zu berücksichtigen.

Häufige Interaktionen aller Zytotoxika:

Angesichts des erhöhten Risikos für thrombotische Ereignisse bei Tumorerkrankungen werden häufig Antikoagulantien angewendet. Sollten als Vitamin-K-Antagonisten wirkende Antikoagulantien indiziert sein, ist eine häufigere Überwachung des INR-Werts (International Normalised Ratio) aus folgenden Gründen erforderlich: geringe therapeutische Breite, hohe intra-individuelle Variabilität der Thrombogenität des Blutes und die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen oralen Antikoagulantien und Anti-Krebs Chemotherapie.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

- Gelbfieber-Impfstoff: Risiko einer letalen generalisierten Reaktion auf Impfstoffe.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

- Attenuierte Lebendimpfstoffe (außer Gelbfieber): Risiko einer potenziell letalen Allgemeinerkrankung (z. B. Infektionen). Dieses Risiko ist größer bei Patienten, die durch ihre Grunderkrankung bereits ein geschwächtes Immunsystem haben.

Es sollte, wo möglich, ein inaktivierter Impfstoff verwendet werden (Polyomyelitis).

- Phenytoin: Risiko einer Verschlimmerung von Krampfanfällen als Folge der durch zytotoxische Substanzen verminderten Aufnahme von Phenytoin aus dem Verdauungstrakt oder Risiken einer verstärkten Toxizität angesichts eines durch Phenytoin erhöhten Leberstoffwechsels.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen

- Ciclosporin, Tacrolimus: Übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation. Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Nebenwirkungsprofil 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. In Tierstudien erwies sich Irinotecan als embryotoxisch und teratogen. Folglich sollte Irinotecan auf Grundlage der Resultate aus den Tierstudien und angesichts seines Wirkmechanismus außer bei eindeutiger Notwendigkeit nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit:

Nach Verabreichung von ¹⁴C-markiertem Irinotecan an Ratten wurde Radioaktivität in der Muttermilch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan in die Muttermilch übertritt. Deshalb sollte während einer Behandlung mit Irinotecan das Stillen unbedingt 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

Patienten sind vor der Möglichkeit von Schwindelgefühl oder Sehstörungen zu warnen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan auftreten können, und sind anzuweisen, 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 Kolorektalkarzinom; die Häufigkeiten sind unten angegeben. Es ist davon auszugehen, dass die Nebenwirkungen bei anderen Indikationen ähnlich denen bei Kolorektalkarzinom sind.

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

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

Sehr häufig wurde ein schweres transientes akutes cholinergisches Syndrom beobachtet.

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

MONOTHERAPIE

Die folgenden Nebenwirkungen, für die ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Gabe von Irinotecan gesehen wird, wurden von 765 Patienten bei der empfohlenen Dosis von 350 mg/m² in der Monotherapie berichtet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

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

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

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 Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure. Zusätzlich gab es einen geringen Anstieg der Chemotherapie-Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 von Diarrhö und Leukopenie bei diesem Regime verglichen mit Patienten, die eine Bolusdosis Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure allein erhielten. Weitere Informationen über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab entnehmen Sie bitte der Fachinformation von Bevacizumab.

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

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

Die folgenden Nebenwirkungen, welche möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von Irinotecan zurückzuführen sind, wurden bei 145 Patienten berichtet, die mit Irinotecan in Kombination

mit 5-Fluorouracil/Folinsäure alle 2 Wochen mit der empfohlenen Dosierung von 180 mg/m² KO behandelt wurden.

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Kombinationstherapie)

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

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

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

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

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/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 traten bei 6,2 % der Patienten in der Kombinationstherapie auf.

Laboruntersuchungen

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

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

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

WEITERE NEBENWIRKUNGEN BERICHTET IN KLINISCHEN STUDIEN MIT WÖCHENTLICHEM IRINOTECAN-REGIME

Die folgenden zusätzlichen arzneimittelbezogenen Ereignisse wurden in klinischen Studien mit Irinotecan berichtet: Schmerz, Sepsis, Rektalstörung, gastrointestinaler Monilia-Befall, Hypomagnesiämie, Hautausschlag, kutane Zeichen, anormaler Gang, Konfusion, Kopfschmerz, Synkope, Hitzewallung, 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 MARKTEINFÜHRUNG

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

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 transienter Natur, in einigen Fällen war das Ereignis verbunden mit dem cholinergen Syndrom, beobachtet während und kurz nach Infusion von Irinotecan Parästhesie

Herzerkrankungen	<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	<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 Knochenkrankungen	<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.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt Berichte über Überdosierungen mit Dosen von bis zu etwa dem Zweifachen der empfohlenen therapeutischen Dosis, die lebensbedrohlich sein können. Die signifikantesten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren schwere Neutropenie und schwere Diarrhö. Ein Antidot für Irinotecan ist nicht bekannt. Es sollten maximal unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, um eine Dehydration 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

Experimentelle 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 es durch die Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich in gereinigter Topoisomerase I aktiver als Irinotecan erwies und gegen mehrere murine und humane Tumor-Zelllinien zytotoxischer als Irinotecan. Die Hemmung der DNS-Topoisomerase I durch Irinotecan oder SN-38 verursacht Einzelstrangbrüche in der DNS, die die Replikationsgabel der DNS blockieren und verantwortlich für die Zytotoxizität sind. Die zytotoxische Wirkung erwies sich als zeitabhängig und S-Phase spezifisch.

In vitro wurden Irinotecan und SN-38 nicht signifikant vom P-Glycoprotein MDR erkannt und sie zeigen zytotoxische Aktivitäten gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien.

Weiterhin zeigt Irinotecan in vivo eine breite antitumorale Aktivität gegen murine Tumormodelle (P03 ductale Pankreas-Adenokarzinome, MA16/C Mamma-Adenokarzinome, C38 und C51 Kolon-Adenokarzinome) und gegen humane Xenotransplantate (Co-4 Kolon-Adenokarzinome, Mx-1 Mamma-Adenokarzinome, ST-15 und SC-16 Magen-Adenokarzinome). Irinotecan ist auch wirksam gegen Tumoren, die das P-Glycoprotein (MDR) exprimieren (Vincristin- und Doxorubicin resistente P388 Leukämien).

Neben der antitumoralen Wirkung von Irinotecan ist die bedeutendste pharmakologische Wirkung die Hemmung der Acetylcholinesterase.

Klinische Daten**Kombinationsbehandlung als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs**

Bei der Kombinationstherapie mit Folinsäure und 5-Fluorouracil

Eine Phase-III Studie wurde mit 385 zuvor unbehandelten Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die mit dem Behandlungsschema «alle 2 Wochen» (siehe Abschnitt 4.2) oder einem wöchentlichen Behandlungsschema behandelt wurden, durchgeführt. Beim Behandlungsschema «alle 2 Wochen» folgt der Verabreichung von Irinotecan mit einer Dosis von 180 mg/m² am 1. Tag eine Infusion von Folinsäure (200 mg/m² als 2-stündige intravenöse Infusion) und 5-Fluorouracil (400 mg/m² als intravenöser Bolus, gefolgt von 600 mg/m² als 22-stündige intravenöse Infusion). Am 2. Tag werden Folinsäure und 5-Fluorouracil in gleichen Dosen und Behandlungsschemata verabreicht. Beim wöchentlichen Behandlungsschema folgt der Verabreichung

von 80 mg/m² Irinotecan eine Infusion von Folinsäure (500 mg/m² als 2-stündige intravenöse Infusion) und anschließend von 5-Fluorouracil (2.300 mg/m² als 24-stündige intravenöse Infusion) über sechs Wochen.

In der Studie zur Kombinationstherapie, mit den vorstehend beschriebenen 2 Behandlungsregimen, wurde die Wirksamkeit von Irinotecan an 198 behandelten Patienten bewertet:

	Kombinierte Behandlung (n=198)		Wöchentliches Dosierungsschema (n=50)		Dosierungsschema «alle 2 Wochen» (n=148)	
	Irinotecan +5-FU/FA	5FU/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	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediane Zeit bis zur Progression (Monate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Wert	p<0,001		NS		p=0,001	
Mediane Dauer bis zum Ansprechen (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		p=0,043		NS	
Mediane Dauer des Ansprechens und Stabilisierung (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Wert	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediane Zeit bis zum Versagen der Behandlung (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Wert	p=0,0014		NS		p<0,001	
Medianes Überleben (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

FA : Folinsäure

NS : nicht signifikant

*: Nach Analyse der Protokollpopulation

Beim wöchentlichen Dosierungsschema betrug die Häufigkeit einer schweren 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 einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) betrug 5,8 % bei Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5FU/FA behandelt wurden, und 2,4 % bei Patienten, die mit 5-FU/FA allein behandelt wurden.

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

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC QLY-C30 Fragebogens bewertet. Die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung war bei der Irinotecangruppe konstant länger. Die Entwicklung des Globalen Gesundheitsstatus/der Lebensqualität war, obgleich nicht signifikant, bei der Irinotecan-Kombinationsgruppe leicht besser. Dies zeigte, dass die Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination erzielt 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. Diese wurden u. a. nach Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisation des Primärtumors, Anzahl betroffener Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung gebildet. Weitere Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation von Bevacizumab. Die Wirksamkeitsdaten der Studie AVF2107g sind in der unten stehenden Tabelle zusammengefasst.

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

^a5 mg/kg alle 2 Wochen

^bIm Vergleich zum Kontrollarm

Bei Kombinationstherapie mit Cetuximab

EMR 62 202-013: In dieser randomisierten Studie mit zuvor unbehandelten Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecan plus Infusionen von 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) (599 Patienten) mit der gleichen ausschließlichen Gabe der Chemotherapeutika (599 Patienten) verglichen. Der Anteil der Patienten mit Malignitäten vom KRAS-Wildtyp lag in der Patientengruppe mit auswertbarem KRAS-Status bei 64 %.

Die in dieser Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle unten zusammengefasst:

Variable/Statistik	Population insgesamt		Population mit KRAS-Wildtyp	
	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 Infusionen von 5-FU/FA, ORR = objektive Ansprechrate (Patienten, die vollständig oder teilweise ansprechen), PFS = progressionsfreies Überleben

Kombinationstherapie mit Capecitabin

Daten aus einer kontrollierten, randomisierten Studie der Phase III (CAIRO) unterstützen die Anwendung von Capecitabin bei einer Anfangsdosis von 1000 mg/m² für 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan als Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom. 820 Patienten wurden entweder auf die sequenzielle Behandlung (n=410) oder auf die Kombinationstherapie (n=410) randomisiert. Die sequenzielle Behandlung bestand aus der Erstlinienbehandlung mit Capecitabin (1250 mg/m², zweimal täglich, über 14 Tage), Zweitlinientherapie mit Irinotecan (350 mg/m² am Tag 1) und Drittlinien-Kombination aus Capecitabin (1000 mg/m², zweimal täglich, über 14 Tage) mit Oxaliplatin (130 mg/m² am Tag 1). Die Kombinationstherapie umfasst die Erstlinienbehandlung mit Capecitabin (1000 mg/m², zweimal täglich, über 14 Tage) zusammen mit Irinotecan (250 mg/m² am Tag 1) (XELIRI) und Zweitlinientherapie mit Capecitabin (1000 mg/m², zweimal täglich, über 14 Tage) plus Oxaliplatin (130 mg/m² am Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in Abständen von 3 Wochen verabreicht. Unter der Erstlinientherapie betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der Intent-to-treat-Population 5,8 Monate (95% KI; 5,1 -6,2 Monate) für die ausschließliche Gabe von Capecitabin und 7,8 Monate (95% KI; 7,0-8,3 Monate) für XELIRI (p=0,0002).

Daten aus einer Zwischenanalyse einer multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studie der Phase II (AIO KRK 0604) unterstützen die Anwendung von Capecitabin bei einer Anfangsdosis von 800 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab als Erstlinientherapie für Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom. Insgesamt 115 Patienten wurden auf die Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan (XELIRI) und Bevacizumab randomisiert: Capecitabin (800 mg/m², zweimal täglich über zwei Wochen, gefolgt von einer Ruhephase von 7 Tagen), Irinotecan (200 mg/m² als 30-minütige Infusion am Tag 1, alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als 30- bis 90-minütige Infusion am Tag 1, alle 3 Wochen). Es wurden insgesamt 118 Patienten auf die Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin plus Bevacizumab randomisiert: Capecitabin (1000 mg/m², zweimal täglich über zwei Wochen, gefolgt von einer Ruhephase von 7 Tagen), Oxaliplatin (130 mg/m² als 2-stündige Infusion

am Tag 1, alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als 30- bis 90-minütige Infusion am Tag 1, alle 3 Wochen). In der Intent-to-treat-Population betrug zum Monat 6 das progressionsfreie Überleben 80 % (XELIRI plus Bevacizumab) im Vergleich zu 74 % (XELOX plus Bevacizumab). Die Gesamt-Ansprechrates (vollständiges plus partielles Ansprechen) lag bei 45 % (XELOX plus Bevacizumab) versus 47 % (XELIRI plus Bevacizumab).

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

Klinische Studien der Phasen II/III wurden mit mehr als 980 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Krebs durchgeführt, die in dreiwöchentlichem Abstand behandelt wurden und auf eine vorangegangene 5-FU-Therapie nicht angesprochen haben. Die Wirksamkeit von Irinotecan wurde bei 765 Patienten mit dokumentierter, bei Studieneintritt unter 5-FU fortschreitender Erkrankung ermittelt.

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

NE: nicht ermittelt; *: Statistisch signifikante Differenz

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

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien mit 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Dosierungsregime mit einer Dosierung von 125 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 90 Minuten behandelt wurden. Die Behandlung erfolgte über vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Beim Vergleich des wöchentlichen Dosierungsregimes, bei dem 193 Patienten mit einer Eingangsdosierung von 125 mg/m² KO behandelt wurden und dem 3-wöchentlichen Dosierungsregime, wurde ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil beobachtet. Die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls betrug 11 Tage.

In Kombination mit Cetuximab nach Nichtansprechen auf eine Irinotecan umfassende zytotoxische Behandlung:

Die Wirksamkeit der Kombination von Cetuximab mit Irinotecan wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Insgesamt erhielten 356 Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasierendem kolorektalem Karzinom, bei denen eine Irinotecan-haltige zytotoxische Therapie unlängst versagt hatte

und die einen Karnofsky Performance Status von mindestens 60 hatten, die Kombinationsbehandlung, allerdings hatte die Mehrheit von ihnen einen Karnofsky Performance Status von ≥ 80 .

EMR 62 202-007: Diese randomisierte Studie verglich die Kombination von Cetuximab und Irinotecan (218 Patienten) mit einer Cetuximab-Monotherapie (111 Patienten).

IMCL CP02-9923: Diese einarmige Open-Label-Studie untersuchte die Kombinationstherapie an 138 Patienten.

Daten zur Wirksamkeit aus diesen Studien sind nachstehend zusammengefasst:

:

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

KI = Konfidenzintervall, DCR = Tumorwachstumskontrollrate (Patienten, die vollständig ansprechen, teilweise ansprechen, oder deren Krankheit seit mindestens 6 Wochen stabil ist), ORR = objektive Ansprechrate (Patienten, die vollständig oder teilweise ansprechen), OS = Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreies Überleben

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

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Daten

Die Intensität der für Irinotecan beobachteten hauptsächlichen Toxizitäten (z. B. Leukoneutropenie und Diarrhö) hängt mit der Exposition (AUC) gegenüber der Muttersubstanz und dem Metaboliten SN-38 zusammen. Es wurden signifikante Korrelationen zwischen der hämatologischen Toxizität (Abnahme der weißen Blutkörperchen und Nadir der Neutrophilen) oder der Schwere der Diarrhö und sowohl den AUC-Werten von Irinotecan als auch des Metaboliten SN-38 in der Monotherapie beobachtet.

Patienten mit herabgesetzter UGT1A1-Aktivität

Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) ist an der metabolischen Deaktivierung von SN-38 beteiligt, dem Metaboliten von Irinotecan für die Deaktivierung zu SN-38-Glucuronid (SN-38G). Nachdem das UGT1A1-Gen äußerst polymorph ist, führt dies bei Individuen zu unterschiedlichen metabolischen Kapazitäten. Zu einer der spezifischen Variationen des UGT1A1-Gens gehört ein Polymorphismus in der Promoterregion, bekannt als die Variante UGT1A1*28. Diese Variante sowie weitere kongenitale Mängel bei der Expression von UGT1A1 (wie Crigler-Najjar-Syndrom und Gilbert-Meulengracht-Syndrom) sind mit verminderter Aktivität dieses Enzyms assoziiert. Daten aus einer Meta-Analyse verweisen darauf, dass bei Personen mit Crigler-Najjar-Syndrom (Typ 1 und 2) oder bei für das UGT1A1*28-Allel (Gilbert-Meulengracht-Syndrom) homozygoten Individuen nach Gabe von Irinotecan bei mittleren oder hohen Dosierungen (>150 mg/m²) ein erhöhtes Risiko für eine hämatologische Toxizität (Grad 3 und 4) besteht. Es wurde keine Beziehung zwischen dem UGT1A1-Genotyp und dem Auftreten einer durch Irinotecan ausgelösten Diarrhö nachgewiesen.

Patienten mit bekannter Homozygotie für UGT1A1*28 sollten die normalerweise indizierte Anfangsdosis erhalten, sie sind jedoch auf hämatologische Toxizitäten zu überwachen. Bei Patienten mit unter der vorherigen Therapie aufgetretener hämatologischer Toxizität ist eine herabgesetzte Irinotecan-Anfangsdosis in Betracht zu ziehen. Die genaue Reduktion der Anfangsdosis bei dieser Patientengruppe wurde nicht ermittelt und alle nachfolgenden Dosisänderungen sollten darauf beruhen, wie der Patient die Behandlung verträgt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Gegenwärtig liegen unzureichende Daten für die Schlussfolgerung vor, dass eine UGT1A1-Genotypisierung klinischen Nutzen besitzen würde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Phase I-Studie mit 60 Patienten bei einem Dosierungsschema von 100 bis zu 750 mg/m² als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen zeigte Irinotecan ein biphasisches oder triphasisches Ausscheidungsprofil. Die mittlere Plasmaclearance betrug 15 l/h/m² und das Verteilungsvolumen im Steady-state (V_{ss}) 157 l/m². Die mittlere Plasmahalbwertszeit betrug in der ersten Phase des triphasischen Modells 12 Minuten, in der zweiten Phase 2,5 Stunden, und in der terminalen Phase betrug die Halbwertszeit 14,2 Stunden. SN-38 zeigte ein biphasisches Ausscheidungsprofil mit einer mittleren terminalen Ausscheidungs-Halbwertszeit von 13,8 Stunden. Am Ende der Infusion betragen die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen unter der empfohlenen Dosis von 350 mg/m² für Irinotecan 7,7 µg/ml und für SN-38 56 ng/ml und die mittleren AUC-Werte betragen 34 µg.h/ml bzw. 451 ng.h/ml. Für SN-38 wird generell eine breite interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter beobachtet.

An 148 Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die mit verschiedenen Behandlungsschemata und mit verschiedenen Dosen in Phase-II-Studien behandelt wurden, wurde eine pharmakokinetische Populationsanalyse für Irinotecan durchgeführt. Die mithilfe eines Drei-Kompartiment-Modells beurteilten pharmakokinetischen Parameter waren den in Phase-I-Studien beobachteten ähnlich. Alle Studien haben gezeigt, dass sich die Exposition gegenüber Irinotecan (CPT-11) und SN-38 proportional zur verabreichten Dosis an CPT-11 erhöht; ihre Pharmakokinetik ist unabhängig von der Anzahl der vorherigen Zyklen des Verabreichungsschemas.

Die in vitro gemessene Plasmaproteinbindung beträgt für Irinotecan etwa 65 % und für SN-38 etwa 95 %.

Studien zur Mengenbilanz und zum Metabolismus mit ¹⁴C-markiertem Irinotecan haben gezeigt, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten Dosis unverändert ausgeschieden werden, 33 % in den Faeces, hauptsächlich über die Galle, und 22 % im Urin.

Auf zwei Stoffwechselfaden, jeweils verantwortlich für mindestens 12 % der Dosis wurden nachgewiesen:

- Hydrolyse durch Carboxylesterasen zum aktiven Metaboliten SN-38. SN-38 wird hauptsächlich durch Glukuronidierung und des Weiteren durch biliäre und renale Exkretion (weniger als 0,5% der Irinotecan-Dosis) ausgeschieden. SN-38-Glukuronid wird anschließend wahrscheinlich im Darm hydrolysiert.
- Oxidationen, die von den Cytochrom-P450-3A-Enzymen abhängig sind, führen zur Öffnung des äußeren Piperidinrings unter Bildung von APC (Aminopentansäurederivat) und NPC (primäres Aminderivat) (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 hat eine signifikante zytotoxische Aktivität.

Bei Patienten mit einer Bilirubinämie zwischen dem 1,5fachen und 3fachen des oberen Normalwertes ist die Irinotecan-Clearance um ca. 40 % reduziert. Bei diesen Patienten führt eine Irinotecan-Dosis von 200 mg/m² zu einer Arzneimittel-Exposition im Plasma vergleichbar der bei einer Dosis von 350 mg/m² bei Krebspatienten mit normalen Leberparametern beobachteten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Irinotecan und SN-38 haben sich sowohl *in vitro* im Rahmen des Chromosomen-Aberrationstests an CHO-Zellen als auch *in-vivo* im Mikronukleustest an Mäusen als mutagen erwiesen.

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.

An Mäusen, Ratten und Hunden wurden Toxizitätsstudien mit einer Einzeldosis und mit wiederholten Dosen von Irinotecan durchgeführt. Die hauptsächlichsten toxischen Auswirkungen wurden in den hämatopoetischen und lymphatischen Systemen entdeckt. Bei Hunden wurde von einer verzögert einsetzenden Diarrhö, verbunden mit Atrophie und fokaler Nekrose der Darmschleimhaut berichtet. Auch Haarausfall wurde bei Hunden beobachtet. Der Schweregrad dieser Wirkungen war abhängig von der Dosierung und reversibel.

Fortpflanzung

Bei Dosierung unterhalb der therapeutischen Dosis beim Menschen erwies sich Irinotecan bei Ratten und Kaninchen als teratogen. Von behandelten Ratten ausgetragene Nachkommen mit äußerlichen Deformationen zeigten eine verminderte Fertilität, die bei morphologisch normalen Jungtieren nicht beobachtet wurde. Das Gewicht der Plazenta von trächtigen Ratten war verringert und bei den Nachkommen wurden eine eingeschränkte fetale Überlebensfähigkeit und eine Zunahme von Verhaltensanomalien festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol E420 (Ph. Eur.)
Milchsäure
Natriumhydroxid-Lösung (4%) (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure (37%) (zur pH-Wert-Einstellung)
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

Ungeöffnete Durchstechflasche
2 Jahre.

Nach dem Öffnen

Der Inhalt der Durchstechflasche ist unmittelbar nach dem ersten Öffnen der Durchstechflasche zu verwenden.

Nach dem Verdünnen

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung des Arzneimittels nach seiner Verdünnung in den empfohlenen Infusionslösungen (siehe Abschnitt 6.6) wurde für 24 Stunden bei 15–25 °C und für 48 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unmittelbar nach seiner Verdünnung verwendet werden, es sei denn, die Verfahren zum Öffnen und Verdünnen schließen die Gefahr einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die Anwendung nicht sofort erfolgt, liegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen der angebrochenen Lösung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Für Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels. siehe Abschnitt 6.3.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Für 2 ml Konzentrat:

Eine 2-ml bernsteinfarbene Durchstechflasche aus Glas vom Typ I verschlossen mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen und einer Aluminium-Bördelkappe.

Für 5 ml Konzentrat:

Eine 5-ml bernsteinfarbene Durchstechflasche aus Glas vom Typ I verschlossen mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen und einer Aluminium-Bördelkappe.

Für 15 ml Konzentrat:

Eine 20-ml bernsteinfarbene Durchstechflasche aus Glas vom Typ I verschlossen mit einem grauen Butyl-Gummistopfen und einer Aluminium-Bördelkappe.

Für 25 ml Konzentrat:

Eine 30-ml bernsteinfarbene Durchstechflasche aus Glas vom Typ I verschlossen mit einem grauen Butyl-Gummistopfen und einer Aluminium-Bördelkappe.

Packungsgrößen:

1 × 2 ml Durchstechflasche

1 × 5 ml Durchstechflasche

1 × 15 ml Durchstechflasche

1 × 25 ml Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Wie bei allen antineoplastischen Substanzen soll die Handhabung von Irinotecan Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Vorsicht erfolgen. Verdünnungen sollten unter aseptischen Bedingungen nur von erfahrenen Personen und in besonders ausgewiesenen Räumen erfolgen. Es sollten Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, um einen Kontakt mit Haut und Schleimhaut zu vermeiden

Anweisungen zur Verdünnung

Das Irinotecan Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird vor der Anwendung mit einem mit der empfohlenen Lösungsmittel - einer 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung oder einer 5%igen Glucoselösung - verdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht. Mit Hilfe einer kalibrierten Spritze soll die gewünschte Menge Irinotecan Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche entnommen und einer 250-ml-Infusionsflasche oder einem 250 ml-Infusionsbeutel beigegeben werden. Die Infusionslösung wird dann gründlich durch manuelles Drehen gemischt.

Sind in den Durchstechflaschen oder nach der Herstellung der Infusionslösung Niederschläge zu sehen, ist das Produkt entsprechend dem Standardverfahren für zytotoxische Stoffe zu vernichten.

Schutzhinweise zur Zubereitung von Irinotecan Infusionslösung

1. Die Verwendung von Schutzkammer, Schutzhandschuhen und Schutzmantel wird empfohlen. Falls keine Schutzkammer zur Verfügung steht, wird die Verwendung von Mundschutz und Schutzbrille empfohlen.

2. Geöffnete Behälter, wie Injektionsdurchstechflaschen und Infusionsflaschen, benutzte Kanülen, Spritzen, Katheter, Schläuche und Reste von Zytostatika sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen und unterliegen den örtlichen Richtlinien für die Entsorgung von GEFÄHRLICHEM ABFALL.

3. Bei ausgelaufenen Flüssigkeiten sind die unten aufgeführten Anweisungen zu befolgen:
- Schutzkleidung tragen
 - zerbrochenes Glas einsammeln und in den Behälter für GEFÄHRLICHE ABFÄLLE geben
 - kontaminierte Flächen sind sorgfältig, mit viel kaltem Wasser abzuspülen
 - die abgespülten Flächen sollten danach sorgfältig abgewischt werden und die zum Abwischen genutzten Materialien als GEFÄHRLICHER ABFALL entsorgt werden
4. Falls Irinotecan Injektionslösung mit der Haut in Kontakt kommt, sollte der Bereich unter fließendes Wasser gehalten werden und mit Seife und Wasser gesäubert werden. Im Fall eines Schleimhautkontakts, muss die kontaminierte Stelle gründlich mit Wasser abgewaschen werden. Bei Beschwerden konsultieren Sie einen Arzt.
5. Bei Augenkontakt mit Irinotecan Injektionslösung, spülen Sie die Augen sorgfältig mit viel Wasser aus. Konsultieren Sie sofort einen Augenarzt!

Entsorgung

Alle Gegenstände, die zur Herstellung und Verabreichung von Irinotecan verwendet werden bzw. mit Irinotecan in Kontakt kommen, müssen gemäß den örtlichen Richtlinien für die Entsorgung von zytostatischen Substanzen vernichtet werden

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-28144

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15/04/2009

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten.