

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irinoliquid 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat, entsprechend 17,33 mg Irinotecan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Konzentrat enthält 45 mg Sorbitol E420 und 0,005 mmol (0,114mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln, pH 3,0 - 3,8

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Irinoliquid ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen 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 enthaltenden Regime nicht angesprochen haben.

Irinoliquid ist in Kombination mit Cetuximab angezeigt zur Behandlung von Patienten mit epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-exprimierendem metastasiertem kolorektalen Karzinom mit KRAS Wildtyp, deren metastasierte Erkrankung nicht vorbehandelt ist oder nach Versagen einer Irinotecan-haltigen zytotoxischen Therapie (siehe 5.1).

Irinoliquid ist in Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab angezeigt als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums.

Irinoliquid ist in Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab angezeigt als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Empfohlene Dosierung

In der Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten)

Die empfohlene Dosis von Irinotecan beträgt 350 mg/m² verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 - 90 Minuten alle 3 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

In der Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten)

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

- Irinotecan plus 5-FU/FA im zweiwöchentlichen Schema

Die empfohlene Dosierung von Irinotecan beträgt 180 mg/m² verabreicht einmal alle 2 Wochen durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 - 90 Minuten, gefolgt von einer Infusion mit Folinsäure und 5-Fluorouracil.

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

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

Zur Dosierung und Art der Anwendung von Bevacizumab wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Bevacizumab verwiesen.

Zur Dosierung und Art der Anwendung in Kombination mit Capecitabin siehe bitte Abschnitt 5.1 und wird auf die zutreffenden Abschnitte in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Capecitabin verwiesen.

Dosisanpassungen

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

Zu Beginn einer anschließenden Infusionstherapie muss die Dosis von Irinotecan – und gegebenenfalls von 5-FU – entsprechend dem schwersten Grad an Nebenwirkungen, die bei der vorangegangenen Infusion beobachtet wurden, reduziert werden. Die Behandlung muss um 1 - 2 Wochen aufgeschoben werden, um eine Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Bei Auftreten der folgenden Nebenwirkungen sollte eine Verringerung der Dosis von Irinotecan und/oder gegebenenfalls 5-FU um 15 - 20 % erfolgen:

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

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

In Kombination mit Capecitabin wird für Patienten von 65 Jahren und älter eine Reduktion der Startdosis von Capecitabin auf 800 mg/m² zweimal täglich entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Capecitabin empfohlen. Es wird auch auf die Empfehlungen zur Dosismodifikation für Kombinationsschemata in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Capecitabin verwiesen.

Behandlungsdauer:

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

In der Monotherapie: Die Anfangsdosis von Irinotecan richtet sich bei Patienten mit einem Performance Status ≤ 2 nach dem Bilirubinspiegel im Blut (bis zum 3fachen des oberen Normalwerts [ULN]). Bei Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit von mehr als 50 % ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2) und daher das Hämatotoxizitätsrisiko erhöht. Deshalb ist bei dieser Patientengruppe eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbilds durchzuführen.

- Bei Patienten mit Bilirubin bis zum 1,5fachen des ULN beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan 350 mg/m².
- Bei Patienten mit Bilirubin vom 1,5 - 3fachen des ULN beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan 200 mg/m².
- Patienten mit Bilirubin von mehr als dem 3fachen des ULN dürfen nicht mit Irinotecan behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4).

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Studien zur Pharmakokinetik bei älteren Patienten durchgeführt. Aufgrund der größeren Häufigkeit eingeschränkter biologischer Funktionen sollte die Dosis in dieser Patientengruppe jedoch sorgfältig gewählt werden. Diese Patientengruppe bedarf einer intensiveren Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Verabreichung dieses Arzneimittels

Zu Informationen bezüglich Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Chronische entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmobstruktion (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber der aktiven Substanz oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6).
- Bilirubin > 3faches des oberen Normalwerts [ULN] (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Knochenmarkinsuffizienz.
- WHO-Performance-Status > 2.
- Gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5).
- Attenuierte Lebendimpfstoffe (siehe Abschnitt 4.5)
- Zusätzliche Gegenanzeigen für Cetuximab, Bevacizumab oder Capecitabin sind den Produktinformationen dieser Arzneimittel zu entnehmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

In Anbetracht der Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen darf Irinotecan in folgenden Fällen nur nach Abwägung des erwarteten Nutzens gegen die möglichen therapeutischen Risiken verordnet werden:

- Bei Patienten, die einen Risikofaktor aufweisen, insbesondere solche mit einem WHO-Performance-Status = 2.
- In den sehr seltenen Fällen, in denen es als unwahrscheinlich erachtet wird, dass die Patienten die Empfehlungen bezüglich der Handhabung von Nebenwirkungen befolgen (Notwendigkeit einer sofortigen und fortgesetzten Durchfallbehandlung zusammen mit einer hohen Flüssigkeitsaufnahme beim Beginn einer verzögert einsetzenden Diarrhö). Bei solchen Patienten wird eine strenge Überwachung im Krankenhaus empfohlen.

Wenn Irinotecan als Monotherapie angewendet wird, wird es im Allgemeinen mit dem dreiwöchigen Behandlungsschema verordnet. Jedoch kann bei Patienten, die einer engmaschigeren Verlaufskontrolle bedürfen oder ein besonderes Risiko für eine schwere Neutropenie aufweisen, das wöchentliche Dosierungsschema in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Verzögerte Diarrhö

Die Patienten sind über das Risiko einer verzögert einsetzenden Diarrhö, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan und jederzeit vor dem nächsten Zyklus eintreten kann, in Kenntnis zu setzen. Bei der Monotherapie betrug die mediane Zeit bis zum Beginn des ersten flüssigen Stuhls 5 Tage nach einer Infusion von Irinotecan. Die Patienten müssen ihren Arzt schnell über das Auftreten benachrichtigen und sofort mit einer geeigneten Therapie beginnen.

Patienten mit erhöhtem Diarrhö-Risiko sind jene mit vorangegangener Strahlentherapie im Bauch-/Beckenbereich, jene mit Hyperleukozytose vor Therapiebeginn, jene mit einem Performance-Status ≥ 2 und Frauen. Wird die Diarrhö nicht richtig behandelt, kann sie lebensbedrohlich sein, insbesondere wenn der Patient gleichzeitig neutropenisch ist.

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt, sollte der Patient beginnen, große Mengen elektrolythaltiger Getränke zu trinken und eine geeignete antidiarrhoische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Diese antidiarrhoische Therapie wird von der Einrichtung, in der Irinotecan verabreicht wurde, verordnet. Die Patienten sollten sich die verordneten Arzneimittel direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus besorgen, damit sie die Diarrhö behandeln können sobald diese auftritt. Außerdem müssen sie sofort ihren Arzt oder die Einrichtung, die Irinotecan verabreicht hat, benachrichtigen, sobald und wenn eine Diarrhö auftritt.

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

Zusätzlich zur antidiarrhoischen Behandlung sollte prophylaktisch ein Breitspektrum-Antibiotikum gegeben werden, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) verbunden ist.

Zusätzlich zur antibiotischen Behandlung wird in folgenden Fällen eine stationäre Aufnahme zur Behandlung der Diarrhö empfohlen:

- Diarrhö verbunden mit Fieber,
- schwere Diarrhö (die eine intravenöse Rehydrierung erforderlich macht),
- Diarrhö, die mehr als 48 Stunden nach Beginn einer Behandlung mit hoch dosiertem Loperamid fortbesteht.

Loperamid darf nicht prophylaktisch gegeben werden, nicht einmal bei Patienten, bei denen in vorangegangenen Zyklen eine verzögert einsetzende Diarrhö aufgetreten ist.

Bei Patienten, bei denen schwere Diarrhö aufgetreten ist, wird für die folgenden Zyklen 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.

Während der Behandlung mit Irinotecan wird eine wöchentliche Überwachung des großen Blutbilds empfohlen. Die Patienten sind über das Risiko einer Neutropenie sowie die Bedeutung von Fieber aufzuklären. Bei febriler Neutropenie (Temperatur > 38 °C und neutrophile Granulozyten ≤ 1.000 /mm³) ist eine stationäre Behandlung mit intravenöser Gabe von Breitspektrum-Antibiotika dringend angezeigt.

Wenn schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen eingetreten sind, wird für die nächste Verabreichung eine Dosisminderung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer Diarrhö besteht ein erhöhtes Infektions- und Hämatoxizitätsrisiko. Deshalb ist bei diesen Patienten die Erstellung eines großen Blutbilds angezeigt.

Leberfunktionsstörungen

Zu Behandlungsbeginn sowie vor jedem Zyklus sollte die Leberfunktion überprüft werden.

Aufgrund der Verminderung der Irinotecan-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) und folglich eines erhöhten Hämatoxizitätsrisikos ist bei Patienten mit einem Bilirubinspiegel zwischen dem 1,5- und 3fachen des ULN wöchentlich das große Blutbild zu überwachen. Für Patienten mit einem Bilirubin von mehr als dem 3fachen des ULN 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, sind zur Behandlung so bald wie möglich stationär aufzunehmen.

Akutes cholinerges Syndrom

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom auftritt (definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Anzeichen und Symptome wie Schwitzen, abdominale Krämpfe, Miosis und Speichelfluss), sollte, sofern nicht klinisch kontraindiziert, Atropinsulfat (0,25 mg subkutan) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Asthmatikern ist Vorsicht geboten. Bei Patienten, die ein akutes und schweres cholinerges Syndrom erlitten haben, wird für nachfolgende Irinotecan-Dosen die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat empfohlen.

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.

Erkrankungen der Atemwege

Gelegentlich tritt während der Behandlung mit Irinotecan eine interstitielle Lungenerkrankung auf, die sich in Form pulmonaler Infiltrate darstellt. Eine interstitielle Lungenerkrankung kann tödlich verlaufen. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung von pneumotoxischen Arzneimitteln, Strahlentherapie und koloniestimulierenden Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während der Behandlung mit Irinotecan engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden.

Extravasation

Obwohl Irinotecan kein bekannt vesikantes Arzneimittel ist, ist Vorsicht geboten, um Extravasation zu vermeiden. Auch die Infusionsstelle sollte auf Anzeichen für Entzündung überwacht werden. Sollte Extravasation auftreten, wird 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 von Irinotecan bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Chronisch entzündliche Darmerkrankung 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).

Herzerkrankungen

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

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

Gefäßkrankungen

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

Sonstiges

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

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während und bis zu 1 Monat bzw. 3 Monate nach der Behandlung effektive Verhütungsmaßnahmen ergreifen. (siehe Abschnitt 4.6).

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

Dieses Arzneimittel enthält 45 mg Sorbitol pro ml.

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

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 Ampulle, daher es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Gelbfieberimpfstoffe:

Risiko einer letalen generalisierten Reaktion auf Impfstoffe.

Johanniskraut

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).

Attenuierte Lebendimpfstoffe

Risiko einer generalisierten Impfreaktion, die eventuell auch tödlich verlaufen kann. Die Gleichzeitige Verabreichung während der Behandlung mit Irinotecan bis 6 Monate nach Therapieende ist kontraindiziert.

Inaktivierte,- oder Totimpfstoffe können verabreicht werden, allerdings kann die Wirkung verringert sein.

Bei gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)

Die gleichzeitige Anwendung von Irinotecan mit starken Cytochrom P450 Inhibitoren oder Induktoren (CYP3A4) kann die Metabolisierung von Irinotecan verändern und muss daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Starke CYP3A4,- und/oder UGT1A1-induzierende Arzneimittel

(z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin)

Risiko einer verminderten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38 Glucuronid und zu verminderten pharmakodynamischen Wirkungen führt.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-induzierenden Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin) zu einer verminderten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid und verminderten pharmakodynamischen Wirkungen führt. Der Effekt solcher krampflösenden Arzneimittel spiegelt sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38G um 50 % oder mehr wider. Neben der Induktion von CYP3A4-Enzymen könnten eine verstärkte Glucuronidierung und eine verstärkte biliäre Exkretion für die verminderte Exposition gegenüber Irinotecan und dessen Metaboliten eine Rolle spielen.

Zusätzlich mit Phenytoin

Risiko einer Verschlimmerung von Krampfanfällen als Folge der durch zytotoxische Substanzen verminderten Aufnahme von Phenytoin aus dem Verdauungstrakt durch Zytostatika.

Starke CYP3A4-Inhibitoren

(z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Protease-Inhibitoren, Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin)

Eine Studie hat gezeigt, dass, die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit 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.

UGT1A Inhibitoren

(z.B. Atazanavir, Ketoconazol, Regrofenib)

Bei gleichzeitiger Anwendung kann es 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.

Andere CYP3A4 Inhibitoren

(z.B. Crizotinib, Idealalisib)

Risiko einer erhöhten Irinotecan Toxizität durch eine Verringerung des Irinotecan Metabolismus durch Crizotinib oder Idealalisib.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von

Vitamin K-Antagonisten

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) erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen

Immunsuppressiva

(z.B. Ciclosporin, Tacrolimus)

Übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation

Neuromuskulär blockierende Wirkstoffe

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

5-fluorouracil/Folsäure

Die gleichzeitige Verabreichung von 5-Fluorouracil/Folsäure im 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 SN38. 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.

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 darf 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

Irinotecan hat einen moderaten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Patienten sind vor der Möglichkeit von Schwindelgefühl oder Sehstörungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan auftreten können, zu warnen und anzuweisen, nicht Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome auftreten.

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 sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgelistet. Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen, die unter einer Monotherapie mit Irinotecan berichtet wurden (350 mg/m² alle 3 Wochen)		
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen
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
Erkrankungendes 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	Entzündungen der Mukosa
	Sehr häufig	Pyrexie
	Sehr häufig	Asthenie
Untersuchungen	Häufig	Kreatininwerte im Blut erhöht
	Häufig	Transaminasen (ALT and AS erhöht)
	Häufig	Bilirubinwerte im Blut erhöht
	Häufig	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Monotherapie)

Schwere Diarrhö wurde bei 20 % der Patienten beobachtet, die sich an die Empfehlungen für den Umgang mit Diarrhö hielten. In 14 % der auswertbaren Zyklen trat eine schwere Diarrhö auf. Die mediane Zeitspanne bis zum Einsetzen des ersten flüssigen Stuhls betrug 5 Tage nach der Infusion von Irinotecanhydrochlorid.

Übelkeit und Erbrechen waren bei ungefähr 10 % der Patienten der mit Antiemetika behandelten Patienten schwerwiegend.

Verstopfung wurde bei weniger als 10 % der Patienten beobachtet.

Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % der Patienten schwerwiegend (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³). In 18 % der auswertbaren Behandlungszyklen lag die Neutrophilenzahl unter 1.000 Zellen/mm³, in 7,6 % unter 500 Zellen/mm³. Eine vollständige Genesung trat gewöhnlich innerhalb von 22 Tagen ein.

Febrile Neutropenie wurde in 6,2 % der Patienten und 1,7 % der Behandlungszyklen berichtet.

Zu **Infektionsperioden** kam es bei ungefähr 10,3 % der Patienten (2,5 % der Zyklen). Diese Infektionen gingen bei ca. 5,3 % der Patienten (1,1 % der Zyklen) mit einer schweren Neutropenie einher und hatten in 2 Fällen einen letalen Ausgang.

Anämie wurde bei ungefähr 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 Behandlungszyklen beobachtet. Bei 0,9 % der Patienten und 0,2 % der Behandlungszyklen war die Thrombozytenzahl ≤ 50.000 Zellen/mm³. In fast allen Fällen kam es innerhalb von 22 Tagen zur Genesung.

Akutes cholinerges Syndrom

Ein schweres, vorübergehendes cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der Patienten unter einer Monotherapie berichtet.

Eine **Asthenie** war bei weniger als 10 % der Patienten unter Monotherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung mit Irinotecanhydrochlorid wurde nicht eindeutig bestätigt.

Pyrexie ohne Infektion und ohne einer gleichzeitige schweren Neutropenie trat bei 12 % der Patienten unter einer Monotherapie auf.

Labortests

Vorübergehende, leichte bis mäßige Anstiege der Serumwerte von Transaminasen, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin wurden bei 9,2 %, 8,1 % und 1,8 % der Patienten in Abwesenheit progressiver Lebermetastasen beobachtet.

Vorübergehende, leichte bis mäßige Anstiege des Serumwertes von Kreatinin wurden bei 7,3 % der Patienten beobachtet.

Kombinationstherapie

Die in diesem Abschnitt genannten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan.

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich berichteten Nebenwirkungen waren die für Cetuximab erwarteten (wie akneähnliche Dermatitis 88 %). Für Informationen zu Nebenwirkungen von Irinotecan in Kombination mit Cetuximab wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verwiesen.

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: Überempfindlichkeit, myokardiale Ischämie/Herzinfarkt.

Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4: febrile Neutropenie.

Zur vollständigen Informationen über die Nebenwirkungen von Capecitabin informieren Sie sich bitte in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für 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, ein:

Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4: Neutropenie, Thrombose/Embolie, Hypertonie und kardiale Ischämie/Herzinfarkt.

Zur vollständigen Informationen über die Nebenwirkungen von Capecitabin und Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Capecitabin und Bevacizumab.

Hypertonie mit Schweregrad 3 war das hauptsächlich 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 behandelt wurden.

DiarrhöDiarrhöDiarrhöDiarrhö

Nebenwirkungen berichtet bei Kombinationstherapie mit Irinotecan (180 mg/m² alle 2 Wochen)		
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen
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
Erkrankungendes 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	Entzündungen der Mukosa
	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Pyrexie
Untersuchungen	Sehr häufig	Transaminasen (ALT and AS erhöht)
	Sehr häufig	Bilirubinwerte im Blut erhöht
	Sehr häufig	Alkalische Phosphatase im Blut 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.

Febrile 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 Irinotecanhydrochlorid konnte nicht klar belegt werden.

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

Labortests

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 Diarrhoe 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).

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomembrane Kolitis, die bakteriologisch nachgewiesen wurde (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepsis • Pilzinfektionen ^a • Virale Infektionen ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytopenie mit with plättchenhemmenden Antikörpern
Erkrankungen des Immunsystems	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivität • Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Dehydrierung (aufgrund von Erbrechen und Diarrhö) • Hypovolämie
Erkrankungen des Nervensystems	<ul style="list-style-type: none"> • Sprechstörungen, die im Allgemeinen vorübergehend sind. In manchen Fällen in Zusammenhang mit einem cholinergen Syndrom, das während oder kurz nach der Verabreichung von Irinotecan aufgetreten • Parästhesie • Ungewollte Muskelkontraktionen
Herzerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie (während oder nach Verabreichung) • 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 Lungeninfiltration äußert, tritt gelegentlich während der Irinotecan-Therapie auf; frühe Anzeichen wie Dyspnoe wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4). • Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.4) • Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<ul style="list-style-type: none"> • Intestinale Obstruktion • Ileus: Fälle von Ileus ohne vorhergehende Kolitis wurde ebenfalls • Megakolon • Gastrointestinale Hämorrhagie • Kolitis; in manchen Fällen gab es bei einer Kolitis Komplikationen wie Ulzeration, Blutungen, Ileus oder Infektionen • Typhilitis • Ischämische Kolitis • Ulzerative Kolitis • Symptomatische oder asymptomatische Erhöhung der Pankreasenzyme • Intestinale Perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Steatohepatitis • Hepatische Steatose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<ul style="list-style-type: none"> • Hautreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Krämpfe

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<ul style="list-style-type: none"> • Nierenfunktionsstörung und akutes Nierenversagen im Allgemeinen bei Patienten, die eine Infektion haben und/oder Volumenverlust aufgrund schwerer gastrointestinaler Toxizitäten* • 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 meist in Zusammenhang mit Diarrhö und Erbrechen • Erhöhte Transaminasen (z.B. AST und ALT) ohne progressive Lebermetastasen wurden sehr selten berichtet

* Unregelmäßige Fälle renaler Insuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten beobachtet, die Dehydrierung assoziiert mit Diarrhö und/oder Erbrechen zeigten

- a. z.B. Pneumocystis jirovecii Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, systemische Pilzinfektion
- b. z.B. Herpes zoster, Influenza, Hepatitis-B-Reaktivierung, Cytomegalievirus-bedingte Kolitis

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.

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt Berichte über Überdosierung nach Dosen bis zum etwa Doppelten der empfohlenen therapeutischen Dosierung, die tödlich sein können. Die bedeutendsten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren schwere Neutropenie und schwere Diarrhö.

Management

Ein Antidot gegen Irinotecan ist nicht bekannt. Es sind maximale unterstützende Maßnahmen zu ergreifen, um einer Dehydratation infolge einer Diarrhö vorzubeugen und infektiöse Komplikationen zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatischer Topoisomerase I Inhibitor.
ATC-Code: L01XX19

Wirkmechanismus

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 Irinotecan durch Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, das sich in gereinigter Topoisomerase I als aktiver als Irinotecan und gegen verschiedene murine und humane Tumor-Zelllinien als zytotoxischer als Irinotecan erwies. Die Hemmung der DNA-Topoisomerase I durch Irinotecan oder SN-38 verursacht Einzelstrangläsionen der DNA, die die Replikationsgabel blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Dieser zytotoxische Effekt hat sich als zeitabhängig und spezifisch für die S-Phase erwiesen.

Irinotecan und SN-38 wurden *in vitro* durch das MDR-P-Glykoprotein nicht signifikant erkannt und zeigten zytotoxische Wirkungen gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien.

Irinotecan hat darüber hinaus *in vivo* eine breite antitumorale Aktivität gegen murine Tumormodelle (PO3 duktales Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse, MA16/C Adenokarzinom der Mamma, C38 und C51 Adenokarzinome des Kolons) und gegen humane Xenotransplantate (Co-4 Adenokarzinom des Kolons, Mx-1 Adenokarzinom der Mamma, ST-15 und SC-16 Gastroadenokarzinome). Irinotecan ist auch wirksam gegen Tumoren, die MDR-P-Glykoprotein exprimieren (Vincristin- und Doxorubicin-resistente P388-Leukämie).

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

Klinische Daten

Bei Kombinationstherapie als Erstlinientherapie bei metastasiertem kolorektalen Karzinom

Bei Kombinationstherapie mit Folinsäure und 5-Fluorouracil

Es wurde eine Phase-III-Studie mit 385 nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die entweder mit dem zweiwöchentlichen (siehe Abschnitt 4.2) oder dem wöchentlichen Schema behandelt wurden, durchgeführt. Beim zweiwöchentlichen Schema folgte an Tag 1 der Verabreichung von Irinotecan 180 mg/m² einmal alle 2 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 wurden Folinsäure und 5-Fluorouracil in gleicher Dosierung und nach gleichem Schema verabreicht. Beim wöchentlichen Schema folgt der Verabreichung von Irinotecan 80 mg/m² eine Infusion von Folinsäure (500 mg/m² als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und anschließend 5-Fluorouracil (2300 mg/m² als intravenöse Infusion über 24 Stunden) über 6 Wochen.

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

	Kombinationsschemata (n = 198)		Wöchentliches Schema (n = 50)		Zweiwöchentliches Schema (n = 148)	
	IRINOTECA N + 5-FU/FA	5-FU/FA	IRINOTECA N + 5-FU/FA	5-FU/FA	IRINOTCAN + 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 Ansprechdauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		p = 0,043		NS	
Mediane Ansprech- und Stabilisierungsd auer (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 Therapieversag en (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

*: gemäß Analyse der Per-Protocol-Population

Im wöchentlichen Schema 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 von 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 mit 5-FU/FA allein behandelten Gruppe (p = 0,046).

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens beurteilt. Die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung war in der Irinotecan-Gruppe 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 einer 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 führte zu einer statistisch signifikanten Zunahme des Gesamtüberlebens. Der anhand des Gesamtüberlebens beurteilte klinische Nutzen wurde in allen präspezifizierten Patienten-Untergruppen gesehen, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lage des Primärtumors, Anzahl der beteiligten Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren. Es wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Bevacizumab verwiesen. Die Wirksamkeitsergebnisse aus 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
Anzahl der Patienten	411	402
Gesamtüberleben		
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
Progressionsfreies Überleben		
Median (Monate)	6,2	10,6
Hazard-Ratio		0,54
p-Wert		< 0,0001
Gesamtansprechrates		
Rate (%)	34,8	44,8
95 %-KI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-Wert		0,0036
Ansprechdauer		
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 zur Kontrollgruppe.

Bei Kombinationstherapie mit Cetuximab

EMR 62 202-013: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom ohne Vorbehandlung der metastasierenden Erkrankung wurde die Kombination von Cetuximab und 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 Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Variable/ Statistik	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 5-FU/FA-Infusion, ORR = objektive Ansprech- rate (Patienten mit komplettem Ansprechen oder teilweisem Ansprechen), PFS = progressionsfreies Überleben

Bei Kombinationstherapie mit Capecitabin

Die Daten einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosierung von 1000 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan in der First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom. 820 Patienten wurden randomisiert entweder einer sequenziellen Therapie (n = 410) oder einer Kombinationstherapie (n = 410) zugeteilt. Die sequenzielle Therapie bestand aus einer First-line-Behandlung mit Capecitabin (1250 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage), einer Second-line-Behandlung mit Irinotecan (350 mg/m² an Tag 1) und einer Third-Line-Behandlung mit Capecitabin (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² an Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus einer First-line-Behandlung mit Capecitabin (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Irinotecan (250 mg/m² an Tag 1) (XELIRI) und einer Second-Line-Behandlung mit Capecitabin (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² an Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in Intervallen von 3 Wochen verabreicht. In der First-line-Behandlung betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der Intent-to-Treat-Population 5,8 Monate (95 % KI, 5,1-6,2 Monate) bei Capecitabin Monotherapie und 7,8 Monate (95 % KI, 7,0-8,3 Monate) für 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 Anfangsdosierung von 800 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab in der First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom. 115 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan (XELIRI) und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (800 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Irinotecan (200 mg/m² als Infusion über 30 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 - 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Insgesamt 118 Patienten wurden

randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Oxaliplatin (130 mg/m² als Infusion über 2 Stunden am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 - 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Das progressionsfreie Überleben betrug nach 6 Monaten in der Intent-to-Treat-Population 80 % (XELIRI plus Bevacizumab) gegenüber 74 % (XELOX plus Bevacizumab). Die Gesamtansprechrates (vollständiges Ansprechen plus teilweises Ansprechen) betrug 45 % (XELOX plus Bevacizumab), gegenüber 47 % (XELIRI plus Bevacizumab).

Bei der Monotherapie als Second-Line-Behandlung bei metastasiertem kolorektalen Karzinom

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

	Phase III					
	Irinotecan versus unterstützende Therapie			Irinotecan versus 5-FU		
	Irinotecan n = 183	Unterstützende Therapie n = 90	p-Wert	Irinotecan n = 127	5-FU n = 129	p-Wert
Progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten (%)	n.z.	n.z.		33,5*	26,7	p = 0,03
Überleben 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

n.z. = nicht zutreffend

*: statistisch signifikanter Unterschied

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

Zusätzlich wurden nicht-komparative Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Schema mit einer Dosis von 125 mg/m², verabreicht als Infusion über 90 Minuten für 4 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 eine Anfangsdosis von 125 mg/m² erhielten, wurde, verglichen mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema, ein ähnliches Sicherheitsprofil beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls betrug 11 Tage.

In Kombination mit Cetuximab nach Versagen einer Irinotecan-haltigen zytotoxischen Therapie

Die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Cetuximab und Irinotecan wurde in 2 klinischen Studien untersucht. Insgesamt 356 Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasiertem Kolorektalkarzinom, die auf eine rezente Irinotecan-haltige zytotoxische Therapie nicht angesprochen hatten und einen Karnofsky-Leistungsindex von mindestens 60 aufwiesen, erhielten die Kombinationstherapie. Bei der Mehrzahl der Patienten betrug der Karnofsky-Index jedoch ≥ 80 .

EMR 62 202-007: In dieser randomisierten Studie wurde die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Irinotecan (218 Patienten) mit einer Cetuximab-Monotherapie (111 Patienten) verglichen.

IMCL CP02-9923: In dieser einarmigen, offenen Studie erhielten 138 Patienten die Kombinationstherapie.

Die Wirksamkeitsdaten aus diesen Studien sind in der unten stehenden Tabelle zusammengefasst:

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 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

KI = Konfidenzintervall, DCR = disease control rate (Krankheitskontrollrate: Patienten mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen), ORR = objective response rate (objektive Ansprechrates: Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen), OS = overall survival time (Gesamtüberlebenszeit), PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben)

Die Wirksamkeit der Kombination von Cetuximab und Irinotecan war der Cetuximab-Monotherapie hinsichtlich der objektiven Ansprechrates (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, $p = 0,48$).

Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität

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

Patienten, die bekanntermaßen homozygot für UGT1A1*28 sind, sollte die normale angezeigte Irinotecan-Startdosis verabreicht werden. Jedoch sollten auch diese Patienten hinsichtlich hämatologischer Toxizitäten überwacht werden. Bei Patienten, bei denen bei vorherigen Behandlungen hämatologische Toxizitäten auftraten, sollte eine verringerte Irinotecan-Startdosis in Betracht gezogen werden. Die genaue Verringerung der Startdosis bei dieser Patientenpopulation ist nicht bekannt und jede nachfolgende Dosismodifizierung sollte auf der Toleranz des Patienten gegenüber der Behandlung beruhen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Zu diesem Zeitpunkt liegen keine ausreichenden Daten vor, um auf den klinischen Nutzen des UGT1A1-Genotyps zu schlussfolgern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m^2 betragen die maximalen Plasmakonzentrationen von Irinotecan und SN-38 im Mittel $7,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ bzw. 56 ng/ml , und die mittleren AUC-Werte (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) betragen $34 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ bzw. $451 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$. Im Allgemeinen wird eine große interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von SN-38 beobachtet.

Verteilung

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten mit einem Dosierungsregime einer 30-minütigen intravenösen Infusion von $100 - 750 \text{ mg/m}^2$ alle 3 Wochen, betrug das Verteilungsvolumen im steady state (V_{ss}) 157 l/m^2 . Die Plasmaproteinbindung von Irinotecan und SN-38 beträgt in vitro rund 65% bzw. 95% .

Biotransformation

Untersuchungen mit ^{14}C -markierter Substanz 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.

Zwei Stoffwechselwege sind jeweils für mindestens 12% der Dosis verantwortlich:

- Hydrolyse zum aktiven Metaboliten SN-38 durch Carboxylesterasen. SN-38 wird vorwiegend durch Glucuronidierung und ferner durch biliäre und renale Ausscheidung eliminiert (weniger als $0,5 \%$ der Irinotecan-Dosis). Das SN-38-Glucuronid wird anschließend vermutlich im Darm hydrolysiert.
- Cytochrom P450 3A-abhängige Oxidation, die zur Öffnung des äußeren Piperidinrings mit Bildung von APC (Aminopentansäure-Derivat) und NPC (primäres Aminderivat) führt (siehe Abschnitt 4.5).

Im Plasma wird hauptsächlich unverändertes Irinotecan vorgefunden, 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 mit einem Dosierungsregime einer 30-minütigen intravenösen Infusion von 100 - 750 mg/m² alle 3 Wochen, zeigte Irinotecan ein zwei- oder dreiphasiges Eliminationsprofil. Die mittlere Plasmaclearance betrug 15 l/h/m². Die mittlere Plasma-Halbwertszeit der ersten Phase des dreiphasigen Modells betrug 12 Minuten, die der zweiten Phase 2,5 Stunden, und die Halbwertszeit in der terminalen Phase betrug 14,2 Stunden. SN-38 zeigte ein zweiphasiges Eliminationsprofil mit einer mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit von 13,8 Stunden.

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

Linearität/Nonlinearität

Eine Analyse der Populationspharmakokinetik von Irinotecan wurde an 148 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom durchgeführt, die in Phase-II-Studien mit unterschiedlichen Schemata und verschiedenen Dosierungen behandelt worden waren. Die mit Hilfe eines Dreikompartiment-Modells berechneten pharmakokinetischen Parameter waren den in Phase-I-Studien beobachteten ähnlich. Alle Studien haben gezeigt, dass die Exposition gegenüber Irinotecan (CPT-11) und SN-38 proportional zur verabreichten CPT-11-Dosis ansteigt; ihre Pharmakokinetik ist von der Anzahl der vorangegangenen Zyklen und dem Anwendungsschema unabhängig.

und das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) 157 l/m².

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten

Die Intensität der bei Irinotecan hauptsächlich anzutreffenden Toxizitäten (z. B. Leuko-/Neutropenie und Diarrhö) steht in Zusammenhang mit der Exposition (AUC) gegenüber Muttersubstanz und Metabolit SN-38. Unter Monotherapie wurden signifikante Korrelationen zwischen der hämatologischen Toxizität (Abnahme der weißen Blutzellen und Neutrophilen zum Zeitpunkt des Nadirs) oder der Intensität der Diarrhö und sowohl den AUC-Werten von Irinotecan und als auch des Metaboliten SN-38 beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Irinotecan und SN-38 haben sich sowohl *in vitro* (Chromosomenaberrationstest an CHO-Zellen) als auch *in vivo* (Maus-Mikronukleus-Test) als mutagen erwiesen. Im Ames-Test zeigte sich hingegen keinerlei mutagenes Potenzial.

Bei Ratten, die über einen Zeitraum von 13 Wochen einmal wöchentlich die Höchstdosis von 150 mg/m² erhielten (weniger als die Hälfte der empfohlenen Humandosis), wurden 91 Wochen nach Behandlungsende keine behandlungsbedingten Tumoren berichtet.

Studien zur Toxizität von Irinotecan nach Einzel- und Mehrfachgabe wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Die wichtigsten toxischen Wirkungen betrafen das hämatopoetische und lymphatische System. Bei Hunden wurde über verzögert einsetzende Diarrhö mit Atrophie und fokalen Nekrosen der Darmschleimhaut berichtet. Alopezie wurde bei Hunden ebenfalls beobachtet. Der Schweregrad dieser Wirkungen war dosisabhängig und die Effekte waren reversibel.

Reproduktion

Irinotecan war teratogen bei Ratten und Kaninchen bei Dosen unterhalb der therapeutischen humanen Dosis. Bei Ratten zeigten die Jungtiere behandelter Tiere mit äußerlichen Abnormalitäten erniedrigte Fertilität. Dies wurde bei morphologisch normalen Jungtieren nicht beobachtet. Bei schwangeren Ratten zeigte sich erniedrigtes Plazentagewicht und beim Nachwuchs erniedrigtes fötales Überleben und eine Zunahme von abnormalem Verhalten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol E 420
Milchsäure
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung auf pH 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

Durchstechflasche vor dem Öffnen
3 Jahre

Nach dem Öffnen
Der Inhalt der Durchstechflasche sollte sofort nach dem ersten Öffnen der Durchstechflasche verwendet werden.

Nach Verdünnung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort nach Verdünnung verwendet werden. Wenn die Verwendung nicht sofort erfolgt, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Normalerweise sollte ein Zeitraum von 24 Stunden bei 2 - 8°C nicht überschritten werden, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 28 Tage bei 2 - 8 °C und bei Raumtemperatur (20 - 25 °C) mit Lichtschutz sowie für 48 Stunden ohne Lichtschutz gezeigt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Durchstechflasche aus Typ I Braunglas mit Gummistopfen (grauer, fluoropolymerbeschichteter Bromobutylgummistopfen) mit oder ohne schützenden Kunststoffbehälter (Onco-Safe). „Onco-Safe“ kommt mit dem Arzneimittel nicht in Kontakt und bietet eine zusätzliche Transportsicherung, was die Sicherheit für medizinisches und pharmazeutisches Personal erhöht.

Die Durchstechflaschen sind mit Aluminium-Schrumpfkappen mit Flip-off Verschluss versiegelt.

Packungsgrößen:

40 mg/2 ml: 1 Durchstechflasche, 5 Durchstechflaschen, 10 Durchstechflaschen

100 mg/5 ml: 1 Durchstechflasche, 5 Durchstechflaschen, 10 Durchstechflaschen

150 mg/7,5 ml: 1 Durchstechflasche, 5 Durchstechflaschen, 10 Durchstechflaschen

300 mg/15 ml: 1 Durchstechflasche

500 mg/25 ml: 1 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 alle antineoplastischen Substanzen muss Irinoliqid mit Vorsicht gehandhabt werden. Die Verdünnung sollte unter aseptischen Bedingungen durch medizinisches Fachpersonal in dafür bestimmten Räumen erfolgen. Es sollten Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, um den Kontakt mit Haut und Schleimhäuten zu vermeiden.

Verdünnungsanweisungen

Irinoliqid Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist für die Verabreichung als intravenöse Infusion bestimmt. Diese darf nur nach Verdünnung in den empfohlenen Verdünnungsmitteln, entweder 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung, erfolgen. Erforderliche Menge an Irinoliqid unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche mit einer kalibrierten Spritze aufziehen und in eine(n) 250-ml-Infusionsbeutel/-flasche injizieren. Die Infusion sollte gründlich durch manuelles Drehen gemischt werden.

Falls in der Durchstechflasche oder nach Rekonstitution Ausfällungen beobachtet werden, ist das Produkt entsprechend den Standardverfahren für zytotoxische Wirkstoffe zu verwerfen.

Schutzvorschriften für die Zubereitung von Irinoliqid Infusionslösung

1. Die Zubereitung sollte in einer Schutzkammer erfolgen, wobei Schutzhandschuhe sowie Schutzkleidung getragen werden sollten. Steht keine Schutzkammer zur Verfügung, sollten Mundschutz und Brille verwendet werden.
2. Offene Behälter wie Injektionsdurchstechflaschen und Infusionsflaschen sowie benutzte Kanülen, Spritzen, Katheter, Schläuche und Reste von Zytostatika sollten als gefährlicher Abfall betrachtet und entsprechend den nationalen Richtlinien zur Handhabung von SONDERMÜLL entsorgt werden.
3. Bei Verschütten von Lösung befolgen Sie bitte folgende Anweisungen:
 - Schutzkleidung sollte getragen werden.
 - Zerbrochenes Glas sollte gesammelt und im Behälter für SONDERMÜLL entsorgt

werden.

- Kontaminierte Oberflächen sollten mit reichlich kaltem Wasser gründlich gereinigt werden.

- Die gereinigten Oberflächen sollten dann gründlich trocken gewischt und die benutzten Materialien als SONDERMÜLL entsorgt werden

4. Wenn Irinoliqumid mit der Haut in Kontakt kommt, sollte die Stelle mit reichlich fließendem Wasser gespült und dann mit Seife und Wasser gewaschen werden. Bei Kontakt mit Schleimhäuten sollten Sie die betroffene Stelle gründlich mit Wasser waschen. Treten Beschwerden auf, suchen Sie einen Arzt auf.
5. Wenn Irinoliqumid mit den Augen in Kontakt kommt, waschen Sie sie gründlich mit reichlich Wasser. Suchen Sie unverzüglich einen Augenarzt auf.

Entsorgung

Alle Gegenstände, die zur Zubereitung und Verabreichung verwendet werden bzw. sonst irgendwie mit Irinoliqumid in Kontakt kommen, sind entsprechend den nationalen Richtlinien für die Handhabung zytotoxischer Wirkstoffe zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-29279

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.06.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.04.2015

10. STAND DER INFORMATION

06/2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten