

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$, entsprechend 17,33 mg Irinotecan.

Jede Durchstechflasche mit 2 ml oder 5 ml oder 15 ml oder 25 ml Irinotecan Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 40 mg bzw. 100 mg oder 300 mg oder 500 mg Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$.

Sonstige Bestandteile:
Sorbitol (Ph.Eur.)
Natriumhydroxid-Lösung (4 %)
Salzsäure (37 %)
Wasser für Injektionszwecke

Die 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 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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.

Irinotecan ist in Kombination mit Cetuximab indiziert zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermal growth factor receptor)-exprimierendem metastasierendem kolorektalem Karzinom, nach Versagen einer Irinotecan enthaltenden zytotoxischen Therapie.

Irinotecan ist in Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab indiziert zur Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem Kolon- oder Rektumkarzinom.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Nur für Erwachsene. Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung soll nach Verdünnung in eine periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Dosierung:

Als Monotherapie (für vorbehandelte Patienten):

Die empfohlene Dosis von Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$ beträgt 350 mg/m² als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten alle 3 Wochen verabreicht (siehe unten „Art und Dauer der Anwendung“ und Abschnitt 4.4 und 6.6).

Als Kombinationstherapie (für nicht vorbehandelte Patienten):

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil (5FU) und Folinsäure (FA) wurden anhand des folgenden Schemas beurteilt (siehe Abschnitt 5.1): Irinotecan plus 5FU/FA alle 2 Wochen.

Die empfohlene Dosis von Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$ beträgt 180 mg/m² einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 30–90 Minuten verabreicht, gefolgt von einer Infusion mit Folinsäure und von 5-Fluorouracil.

Zur Dosierung und Art der Anwendung von 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.

Dosisanpassung:

Irinotecan sollte erst nach angemessener Erholung sämtlicher 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 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 5-FU, 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 $3 \text{ H}_2\text{O}$ 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 befolgt werden.

Zur Dosisanpassung von Bevacizumab, in Kombination mit Irinotecan/5FU/FA verabreicht, beachten Sie die Fachinformation für Bevacizumab.

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 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nach dem Bilirubinspiegel im Blut [bis zum 3fachen des oberen Normalwertes (ULN)] richten. Bei diesen Patienten mit einer Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit größer als 50 % ist die Irinotecan-Clearance vermindert (siehe Abschnitt 5.2), wodurch ein erhöhtes Risiko für eine Hämotoxizität besteht.

Deshalb sollte bei dieser Patientengruppe 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 $3 \text{ H}_2\text{O}$ 350 mg/m²,
- Bei Patienten mit einem Bilirubinwert vom 1,5fachen bis zum 3fachen des oberen Normalwertes beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$ 200 mg/m²,
- Patienten mit einem Bilirubinwert über dem 3fachen des oberen Normalwertes sollten nicht mit Irinotecan behandelt werden (siehe Abschnitt 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. Jedoch sollte die Dosis bei dieser Patientengruppe wegen häufig reduzierter biologischer Funktionen sorgfältig gewählt werden. Diese Patientengruppe bedarf einer intensiveren Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Irinotecan darf bei Kindern nicht angewendet werden.

Hinweise zur Anwendung

Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist zytotoxisch. Für Informationen bezüglich der Verdünnung und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht als intravenöser Bolus oder als intravenöse Infusion kürzer als 30 Minuten oder länger als 90 Minuten verabreicht werden.

Behandlungsdauer

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

Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fresenius Kabi

4.3 Gegenanzeigen

- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4).
- Bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O oder einem der sonstigen Bestandteile.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Bilirubinwert > 3fache des oberen Normalwertes (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Funktionsstörung des Knochenmarks.
- WHO Performance Status > 2.
- Gleichzeitige Anwendung mit Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5)

Zu zusätzlichen Gegenanzeigen von Cetuximab oder Bevacizumab oder Capecitabin beachten Sie die Produktinformation dieser Arzneimittel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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 WHO Performance Status = 2.
- In den sehr seltenen Fällen, in denen es unwahrscheinlich ist, dass die Patienten die Empfehlungen zur Behandlung der Nebenwirkungen einhalten (Notwendigkeit einer sofortigen und anhaltenden antidiarrhöischen Behandlung kombiniert mit hoher Flüssigkeitsaufnahme bei Eintritt der verzögerten Diarrhö). Für solche Patienten wird eine strenge Überwachung in einem Krankenhaus empfohlen.

Wenn Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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 5.1).

Verzögerte Diarrhö

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 Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O. Die Patienten müssen ihren Arzt schnell darü-

ber 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 Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O verabreicht wurde. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus müssen die Patienten die verschriebenen Arzneimittel erhalten, damit sie die Diarrhö behandeln können, sobald diese beginnt. Außerdem müssen sie ihren Arzt oder die Abteilung, die Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O verabreicht hat, informieren, wenn eine Diarrhö auftritt.

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 Breitspektrum-Antibiotikum gegeben werden, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie (Zahl der Neutrophilen < 500/mm³) verbunden ist.

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

- bei Diarrhö verbunden mit Fieber,
- bei schwerer Diarrhö, die eine intravenöse Rehydratation erfordert,
- bei einer Diarrhö, die nach Einleitung einer hochdosierten Loperamid-Behandlung mehr als 48 Std. 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).

Hämatologie

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 °C und Neutrophilenzahl $\leq 1000/\text{mm}^3$) muss vordringlich in einem Krankenhaus intravenös mit Breitspektrumantibiotika 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 1,5-fachen bis zum 3-fachen 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. An Patienten mit Bilirubin-Werten über dem 3fachen des oberen Normalwertes sollte Irinotecan nicht verabreicht werden (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 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, Miosis, verstärkter Speichelfluss), sollte, sofern nicht klinisch kontraindiziert, Atropin-Sulfat (0,25 mg subkutan) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8). 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 koloniestimulierenden 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 Anwen-

Fresenius Kabi

Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

derung von Eis an der betroffenen Stelle empfohlen.

Ältere Menschen

Aufgrund der bei älteren Menschen höheren Frequenz eingeschränkter biologischer Funktionen, insbesondere der Leberfunktion, sollte die Dosis von Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei dieser Patientengruppe sorgfältig gewählt werden.

Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung oder Darmverschluss

Die Patienten dürfen bis zum Rückgang des Darmverschlusses nicht mit Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Es wurden keine Studien bei dieser Patientengruppe durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

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).

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 Inokulation 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 das Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Sorbitol enthält, ist es bei angeborener Fruktose-Intoleranz nicht geeignet. Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie und Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, bei denen mit Durchfall und/oder Erbrechen oder Sepsis verbundene Episoden von Dehydratation auftraten.

Kontrazeptive Maßnahmen müssen während und mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.6).

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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und neuromuskulär blockierenden Wirkstoffen kann nicht ausgeschlossen werden. Da Irinotecan eine Anticholinesterase-Aktivität aufweist, können Arzneimittel mit Anticholinesterase-Aktivität 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 von 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 seinen 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 von 87 % und zu einem Anstieg der AUC von SN-38 von 109 % führte.

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 Abbaufweges kann die Metabolisierung von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Atazanavirsulfat.

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavirsulfat, einem CYP3A4- und UGT1A1-Inhibitor, besitzt das Potenzial dafür, die systemische Aussetzung zu SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, heraufzusetzen. Dies sollte vom Arzt bei der gleichzeitigen Gabe dieser Arzneimittel berücksichtigt werden.

Allen zytotoxischen Stoffen gemeinsame Wechselwirkungen:

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 Karzinomtherapie.

Gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

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

Gleichzeitige Anwendung wird 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.

In einer Studie waren die Irinotecan-Konzentrationen ähnlich bei Patienten, die als Monotherapie und in Kombination mit Bevacizumab mit Bolus-Gaben von Irinotecan/5FU/FA (Irinotecan: 125 mg/m²; 5-FU: 500 mg/m²; Leucovorin: 20 mg/m²; verabreicht in wiederholten sechswöchigen Zyklen, bestehend aus wöchentlichen Behandlungen für eine Dauer von 4 Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Ruhephase) behandelt wurden. Die Plasmakonzentrationen von SN-38, des aktiven Metaboliten von Irinotecan, wurden in einer Untergruppe (ca. 30 pro Behandlungsarm) analysiert. Die Konzentrationen von SN-38 waren bei Patienten, die Bolus-Gaben von Irinotecan/5FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten, durchschnittlich 33 % höher als bei Patienten, die Bolus-Gaben von Irinotecan/5FU/FA allein erhielten. Aufgrund einer hohen interindividuellen Variabilität der Patienten und begrenzter Stichproben ist ungewiss, ob der beobachtete Anstieg der SN-38-Werte auf Bevacizumab zurückzuführen ist. Es gab einen geringfügigen Anstieg (Grad 3/4) bei den Nebenwirkungen Diarrhö und Leukopenie. Bei Patienten, die Irinotecan/5FU/FA in Kombination mit Be-

Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fresenius Kabi

vacizumab erhielten, wurden mehr Dosisreduzierungen von Irinotecan berichtet.

Bei Patienten, bei denen unter der Kombination von Bevacizumab und Irinotecan schwerwiegende Diarrhö, Leukopenie oder Neutropenie auftreten, sollte die Irinotecan-Dosis, wie in Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung beschrieben, angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor. In Tierstudien erwies sich Irinotecan als embryotoxisch, fetotoxisch und teratogen. Folglich sollte Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung auf Grundlage der Resultate aus den Tierstudien und angesichts seines Wirkmechanismus außer bei eindeutiger Notwendigkeit nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption:

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen wirksame Verhütungsmaßnahmen ergreifen, und zwar während der Behandlung sowie einen Monat (Frauen) beziehungsweise drei Monate (Männer) nach deren Beendigung.

Fertilität:

Für den Menschen liegen keine Daten über die Wirkung von Irinotecan auf die Fertilität vor. Bei Tieren wurden nachteilige Wirkungen von Irinotecan auf die Fortpflanzungsfähigkeit der Nachkommen dokumentiert (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit:

Nach Verabreichung von 14 C-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).

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 sollten angewiesen werden, beim Auftreten dieser Symptome nicht Auto zu fahren oder keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan. Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird. Die für die Kombination mit Cetuximab zusätzlich berichteten Nebenwirkungen sind die für Cetuximab erwarteten (zum Beispiel akneähnlicher Hautausschlag mit 88 %). Angaben zu Nebenwirkungen der Irinotecan-Behandlung in Kombination mit Cetuximab finden sich in den jeweiligen Fachinfor-

mationen. Angaben zu Nebenwirkungen der Kombinationstherapie mit Bevacizumab finden sich in den Fachinformationen zu Bevacizumab.

Zu den Nebenwirkungen bei Patienten unter Capecitabin in Kombination mit Irinotecan traten – im Vergleich zur Capecitabin-Monotherapie – zusätzlich zu den unter ausschließlicher Gabe von Capecitabin registrierten Nebenwirkungen die Folgenden mit größerer Häufigkeit auf:

Sehr häufig, Arzneimittelnebenwirkungen aller Schweregrade: Thrombose/Embolie.

Häufig, Arzneimittelnebenwirkungen aller Schweregrade: Überempfindlichkeitsreaktion, kardiale Ischämie/Herzinfarkt; **Häufig, Arzneimittelnebenwirkungen vom Grad 3 und 4:** febrile Neutropenie.

Für Angaben zu Nebenwirkungen in Kombination mit Capecitabin beachten Sie auch die Fachinformation von Capecitabin.

Zu den Nebenwirkungen vom Grad 3 und Grad 4 traten bei Patienten unter Capecitabin in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab – im Vergleich zur Capecitabin-Monotherapie – häufiger oder zusätzlich zu den unter ausschließlicher Gabe von Capecitabin registrierten Nebenwirkungen die Folgenden auf:

Häufig, Arzneimittelnebenwirkungen vom Grad 3 und 4: Neutropenie, Thrombose/Embolie, Hypertonie und kardiale Ischämie/Herzinfarkt.

Für Angaben zu Nebenwirkungen in Kombination mit Capecitabin und Bevacizumab beachten Sie auch die Fachinformation von Capecitabin beziehungsweise Bevacizumab.

Die folgenden Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Verabreichung von Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O zusammenhängen, stammen von 765 Patienten mit einer empfohlenen Dosierung von 350 mg/m² als Monotherapie und von 145 Patienten, die mit Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folsäure alle 2 Wochen mit einer empfohlenen Dosierung von 180 mg/m² behandelt wurden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Verzögerte Diarrhö

Diarrhö (die mehr als 24 h nach Verabreichung auftritt) ist eine dosislimitierende Toxizität von Irinotecan Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Bei einer Monotherapie:

Eine schwere Diarrhö wurde bei 20 % der Patienten, die den Empfehlungen für den Umgang mit Diarrhö Folge leisteten, beobachtet. 14 % der auswertbaren Zyklen zeigten eine schwere Diarrhö. Im Median erfolgte das Einsetzen des ersten wässrigen Stuhls am 5. Tag nach der Infusion von Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O.

Bei einer Kombinationstherapie:

Eine schwere Diarrhö wurde bei 13,1 % der Patienten, die den Empfehlungen für den Umgang mit Diarrhö Folge leisteten, beobachtet. 3,9 % der auswertbaren Zyklen zeigten eine schwere Diarrhö.

Fälle von pseudomembranöser Kolitis wurden gelegentlich berichtet, von denen ein

Fall bakteriologisch dokumentiert ist (Clostridium difficile).

Übelkeit und Erbrechen

Bei der Monotherapie:

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

Bei der Kombinationstherapie:

Eine niedrigere Inzidenz von schwerer Übelkeit und Erbrechen wurde beobachtet (2,1 % bzw. 2,8 % der Patienten).

Dehydratation

Es wurden Episoden von Dehydratation verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen berichtet.

Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die unter Dehydratation in Verbindung mit einer Diarrhö und/oder Erbrechen litten.

Sonstige Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Obstipation in Zusammenhang mit Irinotecan und/oder Loperamid wurde beobachtet:

- Bei der Monotherapie: bei weniger als 10 % der Patienten
- Bei der Kombinationstherapie: bei 3,4 % der Patienten.

Gelegentlich wurden Fälle von intestinaler Obstruktion, Ileus oder gastrointestinaler Blutung und selten Fälle von Kolitis einschließlich Typhlitis, ischämischer und ulcerativer Kolitis und intestinaler Perforation registriert. Andere leichte Nebenwirkungen schließen Anorexie, abdominelle Schmerzen und Mukositis ein.

Seltene Fälle von symptomatischer Pankreatitis oder asymptomatischer Pankreatitis wurden mit einer Irinotecan-Therapie in Verbindung gebracht.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie ist eine dosislimitierende toxische Wirkung. Die Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ. Die mediane Zeitdauer bis zum Nadir betrug sowohl bei der Monotherapie als auch bei der Kombinationstherapie 8 Tage.

Bei der Monotherapie:

Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % der Patienten schwer (Neutrophilenzahl < 500/mm³). Von den auswertbaren Zyklen zeigten 18 % eine Neutrophilenzahl < 1000/mm³, darunter 7,6 % mit einer Neutrophilenzahl von < 500/mm³. Eine vollständige Erholung war gewöhnlich bis zum 22. Tag erreicht.

Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 6,2 % der Patienten und in 1,7 % der Zyklen berichtet. Infektiöse Episoden traten bei ungefähr 10,3 % der Patienten (2,5 % der Zyklen) auf und waren verbunden mit schwerer Neutropenie in ungefähr 5,3 % der Patienten (1,1 % der Zyklen), wobei zwei Fälle letal endeten.

Anämie wurde bei ca. 58,7 % der Patienten berichtet (Hämoglobin < 80 g/l in 8 % der Fälle und < 65 g/l in 0,9 % der Fälle).

Fresenius Kabi

Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Thrombozytopenie ($< 100.000/\text{mm}^3$) wurde bei 7,4 % der Patienten und in 1,8 % der Zyklen beobachtet (Thrombozytenzahl $\leq 50.000/\text{mm}^3$ bei 0,9 % der Patienten und in 0,2 % der Zyklen).

Fast alle Patienten zeigten eine Erholung bis zum 22. Tag.

Bei der Kombinationstherapie:

Eine Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % der Patienten schwer (Neutrophilenzahl $< 500/\text{mm}^3$). Von den auswertbaren Zyklen zeigten 67,3 % eine Neutrophilenzahl unter $1000/\text{mm}^3$, darunter 2,7 % mit einer Neutrophilenzahl von $< 500/\text{mm}^3$. Eine vollständige Erholung war gewöhnlich innerhalb von 7 bis 8 Tagen erreicht.

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

Infektiöse Episoden traten bei ungefähr 2 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) auf und waren verbunden mit schwerer Neutropenie in ungefähr 2,1 % der Patienten (0,5 % der Zyklen), wobei ein Fall zum Tod führte.

Über eine Anämie wurde bei 97,2 % der Patienten (2,1 % mit einem Hämoglobin $< 80 \text{ g/l}$) berichtet.

Eine Thrombozytopenie ($< 100.000/\text{mm}^3$) wurde bei 32,6 % der Patienten und in 21,8 % der Zyklen beobachtet. Es wurde keine schwere Thrombozytopenie ($< 50.000/\text{mm}^3$) beobachtet. Über einen Fall von peripherer Thrombozytopenie mit Antikörpern gegen Thrombozyten wurde berichtet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislaufversagen wurden bei Patienten mit Sepsis beobachtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Akutes cholinerges Syndrom

Ein schweres vorübergehendes akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der Patienten unter Monotherapie und bei 1,4 % der Patienten unter Kombinationstherapie beobachtet. Die Hauptsymptome waren früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Symptome wie abdominale Schmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotonie, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörungen, Miosis, Tränenfluss und verstärkter Speichelfluss, die während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion von Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$ auftraten. Diese Symptome klingen nach der Verabreichung von Atropin ab (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Asthenie war bei weniger als 10 % der Patienten unter Monotherapie und bei 6,2 % der Patienten unter Kombinationstherapie schwerwiegend. Ein Kausalzusammenhang mit Irinotecan konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Fieber ohne Infektion und ohne gleichzeitige schwere Neutropenie trat bei 12 % der Patienten unter Monotherapie und bei 6,2 % unter Kombinationstherapie auf.

Über leichte Reaktionen am Verabreichungsort wurde gelegentlich berichtet.

Herzerkrankungen

Seltene Fälle einer Hypertonie während oder nach der Infusion wurden mitgeteilt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Unter der Irinotecan-Therapie treten interstitielle Lungenerkrankungen in Form von pulmonalen Infiltraten auf. Über früh einsetzende Wirkungen wie Atemnot wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Alopezie trat sehr häufig auf und war reversibel. Gelegentlich wurden leichte Hautreaktionen berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Es wurden gelegentlich leichte allergische Reaktionen und seltene anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen berichtet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Über früh einsetzende Wirkungen wie Muskelkontraktionen oder -krämpfe und Parästhesien wurde berichtet.

Laboruntersuchungen

Vorübergehendes, leichtes bis mittelschweres Ansteigen der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins wurde bei 9,2 % bzw. 8,1 % und 1,8 % der Patienten in der Monotherapie ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Vorübergehendes und mildes bis mäßiges Ansteigen des Serum-Kreatininspiegels wurde bei 7,3 % der Patienten beobachtet.

Bei der Kombinationstherapie wurden vorübergehende Serumspiegel (Grad 1 und Grad 2) entweder von ALT (Alaninaminotransferase), AST (Aspartataminotransferase), alkalischer Phosphatase oder Bilirubin bei 15 %, 11 %, 11 % und 10 % der Patienten ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Bei 0 %, 0 %, 0 % und 1 % der Patienten wurde vorübergehend Grad 3 beobachtet. Grad 4 wurde nicht beobachtet. Selten wurde ein Anstieg der Amylase und/oder Lipase beobachtet.

Selten wurden Hypokaliämien und Hyponatriämien berichtet, meist im Zusammenhang mit Diarrhö und Erbrechen.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Meldung des Verdachts von Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es gibt Berichte von Überdosierungen mit Dosen von bis zu etwa dem Zweifachen der empfohlenen therapeutischen Dosis, die möglicherweise 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: Andere antineoplastische Mittel
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 Tumorzelllinien 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 zeigten 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

Bei der Kombinationstherapie mit Folsäure und 5-Fluorouracil

Eine Phase-III Studie wurde mit 385 zuvor unbehandelten Patienten mit metastatisierendem 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 Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$ mit einer Dosis von 180 mg/m^2 am 1. Tag eine

Irinotecan Fresenius 20 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Fresenius Kabi

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.

Siehe Tabelle 1

Beim wöchentlichen Dosierungsschema betrug die Häufigkeit einer schweren Diarrhö 44,4% bei Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5FU/FA behandelt wurden, und 25,6% bei Patienten, die mit 5FU/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 5FU/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 QLQ-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 + 5FU/FA als Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs untersucht (Studie AVF2107g). Das Hinzufügen von Bevacizumab zur Kombination Irinotecan + 5FU/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 Tabelle 2 auf Seite 7 zusammengefasst.

Kombinationstherapie mit Cetuximab

EMR 62 202-013: In diese Studie wurden zuvor unbehandelte Patienten mit metasta-

sierendem kolorektalem Karzinom randomisiert und es erfolgte ein Vergleich der 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). 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 3 auf Seite 7 zusammengefasst:

Bei der 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

Tabelle 1

	Kombinierte Behandlung n = 129		wöchentliches Dosierungsschema (n = 50)		Dosierungsschema «alle 2 Wochen» (n = 148)	
	Irinotecan- hydrochlorid 3 H ₂ O + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan- hydrochlorid 3 H ₂ O + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan- hydrochlorid 3 H ₂ O + 5FU/FA	5FU/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	

5FU: 5-Fluorouracil

FA: Folinsäure

NS: Nicht signifikant

*: Laut Analyse der Per-Protocol-Population

Fresenius Kabi

Irinotecan Fresenius 20 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Tabelle 2

	AVF2107 g	
	Arm 1 Irinotecan/5FU/FA Placebo	Arm 2 Irinotecan/5FU/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
Gesamtansprechrate		
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

^a 5 mg/kg alle 2 Wochen.^b Im Vergleich zum Kontrollarm.

Tabelle 3

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 % CI)	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 % CI)	0,85 (0,726 – 0,998)		0,68 (0,501 – 0,934)	
p-Wert	0,0479		0,0167	

CI = Konfidenzintervall, FOLFIRI = Irinotecan plus Infusionen von 5-FU/FA, ORR = objektive Ansprechraten (Patienten, die vollständig oder teilweise ansprechen), PFS = progressionsfreies Überleben

(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 % CI; 5,1 – 6,2 Monate) für die ausschließliche Gabe von Capecitabin und 7,8 Monate (95 % CI; 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 Bevacizu-

mab 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-Ansprechraten (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.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 8

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

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Dosierungsregime mit einer Dosierung von 125 mg/m² KO als intravenöse Infusion über 90 Minuten behandelt wurden. Die Behandlung erfolgte über vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Beim Vergleich des wöchentlichen Dosierungsregimes, bei dem 193 Patienten mit einer Eingangs-dosierung 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-haltige 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 \geq 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 in Tabelle 5 auf Seite 8 zusammengefasst.

Die Wirksamkeit der Kombination von Cetuximab mit Irinotecan war der Cetuximab-Monotherapie hinsichtlich der objektiven

Tabelle 4

	Phase III					
	Irinotecan versus unterstützende Therapie			Irinotecan versus 5FU		
	Irinotecan Hydrochlorid-Trihydrat n = 183	Unterstützende Therapie n = 90	p-Werte	Irinotecan Hydrochlorid-Trihydrat n = 127	5FU n = 129	p-Werte
Progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten (%)	NE	NE		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

NE: nicht ermittelt; *: Statistisch signifikante Differenz

Tabelle 5

Studie	N	ORR		DCR		PFS (Monate)		OS (Monate)	
		n (%)	95 % CI	n (%)	95 % CI	Median	95 % CI	Median	95 % CI
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

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

Ansprechrare (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 verminderter 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 ver-

weisen 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 (Vss) 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 betrugen 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 betrugen 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 14 C-markiertem Irinotecan haben gezeigt, dass mehr als 50 % einer

Fresenius Kabi

Irinotecan Fresenius 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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 1,5-fachen und 3-fachen des oberen Normalwertes ist die Irinotecan-Clearance um ca. 40 % reduziert. Bei diesen Patienten führt eine Irinotecan-Dosis von 200 mg/m² zu einer 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-Aberationstest 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 Herdnekrose der Darm-schleimhäute 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 (Ph.Eur.)
Milchsäure
Natriumhydroxid-Lösung (4 %) (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure (37 %)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
2 Jahre.

Nach dem Öffnen

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

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 gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen in-use Lagerungszeiten und Bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit 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.

Packungsgröße:

1 × 2-ml Durchstechflasche
1 × 5-ml Durchstechflasche
1 × 15-ml Durchstechflasche
1 × 25-ml Durchstechflasche

Es sind möglicherweise nicht alle Packungsgrößen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Wie bei allen antineoplastischen Mitteln 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.

Zubereitung der Injektionslösung

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 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

- Die Verwendung von Schutzkammer, Schutzhandschuhen und Schutzmantel wird empfohlen. Falls keine Schutzkammer zur Verfügung steht, wird die Verwendung von Mundschutz und Schutzbrille empfohlen.
- Geöffnete Behälter, wie Injektionsdurchstechflaschen und Infusionsflaschen, benutzte Kanülen, Spritzen, Katheter, Tuben und Reste von Zytostatika sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen und unterliegen den örtlichen Richtlinien für die Entsorgung von GEFÄHRLICHEM ABFALL.
- Bei ausgelaufenen Flüssigkeiten sind die unten aufgeführten Anweisungen zu befolgen:

Irinotecan Fresenius 20 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Fresenius Kabi

- Schutzkleidung tragen
- zerbrochenes Glas einsammeln und in den Behälter für GEFÄHRliche ABFÄLLE geben
- kontaminierte Flächen sind sorgfältig, mit viel kaltem Wasser abzusputzen
- die abgesputzten 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

Mitvertreiber
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Str. 1
D-61352 Bad Homburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

69495.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

02.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt