

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Riboirino 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml des Konzentrates enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O, entsprechend 17,33 mg/ml Irinotecan.

Jede 2 ml, 5 ml, 15 ml oder 25 ml Durchstechflasche Riboirino enthält 40 mg, 100 mg, 300 mg oder 500 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Sonstige Bestandteile:
45 mg/ml Sorbitol (E 420).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur intravenösen Anwendung.

Riboirino ist eine klare Lösung mit einem pH-Wert von 3,0–4,0 und einer Osmolarität von 265–350 mosmol/kg.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Riboirino ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom angezeigt:

- in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie einer fortgeschrittenen Erkrankung
- als Monotherapie bei Patienten, die auf ein etabliertes, 5-Fluorouracil enthaltendes Behandlungsregime nicht angesprochen haben.

Irinotecan in Kombination mit Cetuximab ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-exprimierendem metastasiertem kolorektalem Karzinom nach Versagen einer Irinotecan einschließenden zytotoxischen Therapie.

Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab ist angezeigt zur First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Nur für Erwachsene.

Riboirino Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte in eine periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Empfohlene Dosierung

Bei Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten)

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

Bei Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten)

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

Riboirino plus 5-FU/FA im zweiwöchentlichen Schema.

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

Zur Dosierung und Art der Verabreichung einer begleitenden Gabe von Cetuximab wird auf die Produktinformation für dieses Arzneimittel verwiesen.

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

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

Dosisanpassungen

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

Zu Beginn einer nachfolgenden Infusionstherapie muss die Dosis von Riboirino und gegebenenfalls von 5-FU dem schlimmsten unter der vorausgegangenen Infusion beobachteten Grad an Nebenwirkungen entsprechend verringert werden. Die Behandlung muss um 1 bis 2 Wochen verschoben werden, um eine Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Bei den folgenden Nebenwirkungen sollte eine Dosisreduktion von 15 bis 20 % für Riboirino und/oder gegebenenfalls 5-FU erfolgen:

- 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).

Den Empfehlungen zur Dosismodifikation von Cetuximab, wenn in Kombination mit Riboirino verabreicht, ist der Produktinformation dieses Arzneimittels entsprechend nachzukommen.

Zu Dosismodifikationen von Bevacizumab, wenn in Kombination mit Riboirino/5-FU/FA verabreicht, wird auf die Fachinformation von Bevacizumab verwiesen.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Riboirino sollte fortgesetzt werden bis eine objektive Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

Bei Monotherapie: Bei Patienten mit einem Performance Status ≤2 richtet sich die Anfangsdosis von Riboirino nach dem Bilirubin-Spiegel im Blut (bis zum 3fachen des oberen Normalwertes (ULN)). Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit größer als 50 % ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2) und dadurch das Risiko einer Hämatoxizität erhöht.

Deshalb ist bei dieser Patientenpopulation eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchzuführen.

- Bei Patienten mit Bilirubinwerten bis zum 1,5fachen des oberen Normalwertes (ULN) beträgt die empfohlene Dosis von Riboirino 350 mg/m².
- Bei Patienten mit Bilirubinwerten, die vom 1,5fachen bis zum 3fachen des oberen Normalwertes (ULN) reichen, beträgt die empfohlene Dosis von Riboirino 200 mg/m².
- Patienten mit Bilirubinwerten über dem 3fachen des oberen Normalwertes (ULN) dürfen nicht mit Riboirino behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es sind keine Daten verfügbar zu Patienten mit Leberfunktionseinschränkung, die mit Irinotecan in der Kombinationstherapie behandelt wurden.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Riboirino wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, da in dieser Population keine Studien durchgeführt wurden (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind keine spezifischen Pharmakokinetik-Studien durchgeführt worden. Jedoch sollte die Dosierung in dieser Population aufgrund der größeren Häufigkeit verminderter biologischer Funktionen sorgfältig gewählt werden. Diese Population bedarf einer intensiveren Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (≤ 18 Jahre)

Riboirino darf Kindern und Jugendlichen nicht verabreicht werden.

Art der Verabreichung

Riboirino ist zytotoxisch. Zu Informationen über die Verdünnung und besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Riboirino muss als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 90 Minuten verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Irinotecanhydrochloridtrihydrat oder einen der sonstigen Bestandteile von Riboirino in der Vorgeschichte.
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und/oder intestinale Obstruktion (siehe Abschnitt 4.4).
- Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Bilirubinwerte über dem 3fachen des oberen Normalwertes (siehe Abschnitt 4.4).

- Schwere Knochenmarkinsuffizienz.
- WHO Performance Status ≥ 2 .
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5).

Zu zusätzlichen Gegenanzeigen von Cetuximab oder Bevacizumab wird auf die Produktinformationen dieser Arzneimittel verwiesen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Riboirino ist auf Einrichtungen zu beschränken, die auf die Verabreichung zytotoxischer Chemotherapien spezialisiert sind, und darf nur unter der Aufsicht eines für die Anwendung von Chemotherapien zur Behandlung von Krebserkrankungen qualifizierten Arztes erfolgen.

Angesichts der Art und der Inzidenz unerwünschter Ereignisse darf Riboirino in folgenden Fällen nur verordnet werden, nachdem der erwartete Nutzen gegen die möglichen therapeutischen Risiken abgewägt wurde:

- Bei Patienten, die einen Risikofaktor aufweisen, insbesondere solchen mit einem WHO Performance Status = 2.
- In den wenigen seltenen Fällen, in denen es für unwahrscheinlich gehalten wird, dass die Patienten die Empfehlungen bezüglich der Handhabung unerwünschter Ereignisse befolgen (Notwendigkeit einer sofortigen und anhaltenden anti-diarrhoischen Behandlung zusammen mit einer hohen Flüssigkeitszufuhr zu Beginn einer verzögert einsetzenden Diarrhö). Für solche Patienten wird eine strenge stationäre Überwachung empfohlen.

Wenn Riboirino als Monotherapie angewendet wird, wird es im Allgemeinen mit dem dreiwöchigen Dosierungsschema 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).

Verzögert einsetzende Diarrhö

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

Patienten mit erhöhtem Diarrhö-Risiko sind jene, die eine vorhergehende Strahlenbehandlung des Abdomens/Beckens erhalten haben, jene mit Hyperleukozytose vor Behandlungsbeginn, jene mit einem Performance-Status von ≥ 2 und Frauen. Eine Diarrhö kann, wenn nicht richtig behandelt, lebensbedrohlich sein, besonders wenn der Patient begleitend neutropenisch ist.

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt soll der Patient beginnen, große Mengen elektrolythaltiger Getränke zu trinken, und eine

geeignete anti-diarrhoische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Diese anti-diarrhoische Therapie wird von der Fachabteilung verordnet, in der Riboirino verabreicht wurde. Die Patienten sollten die verordneten Arzneimittel nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, so dass sie die Diarrhö behandeln können, sobald diese auftritt. Außerdem müssen sie ihren Arzt oder die Fachabteilung, die Riboirino verabreicht hat, informieren, wenn/falls eine Diarrhö auftritt.

Die gegenwärtig empfohlene anti-diarrhoische Behandlung besteht aus hohen Dosen von Loperamid (4 mg für die erste Einnahme und dann 2 mg alle 2 Stunden). Diese Behandlung muss nach dem letzten flüssigen Stuhl für 12 Stunden fortgesetzt und darf nicht abgeändert werden. Wegen des Risikos eines paralytischen Ileus darf Loperamid in dieser Dosierung in keinem Fall länger als 48 aufeinanderfolgende Stunden verabreicht werden, aber auch nicht weniger als 12 Stunden.

Neben der anti-diarrhoischen Behandlung sollte prophylaktisch ein Breitband-Antibiotikum gegeben werden, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) verbunden ist.

Neben der antibiotischen Behandlung wird für die Handhabung der Diarrhö in den folgenden Fällen eine stationäre Aufnahme empfohlen:

- Diarrhö verbunden mit Fieber.
- Schwere Diarrhö (die eine intravenöse Hydratation erfordert).
- Diarrhö, die nach Beginn einer hochdosierten Loperamid-Therapie über 48 Stunden hinaus fortbesteht.

Loperamid sollte nicht prophylaktisch gegeben werden, auch nicht bei Patienten, die in vorherigen Behandlungszyklen eine verzögert einsetzende Diarrhö hatten.

Bei Patienten, die eine schwere Diarrhö hatten, wird für nachfolgende Behandlungszyklen eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Hämatologie

Während der Riboirino-Behandlung wird eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbilds empfohlen. Die Patienten sollten Kenntnis über das Risiko einer Neutropenie und die Bedeutung von Fieber haben. Eine febrile Neutropenie (Temperatur $> 38^\circ\text{C}$ und Neutrophilenzahl ≤ 1000 Zellen/mm³) ist dringend im Krankenhaus mit intravenösen Breitband-Antibiotika zu behandeln.

Bei Patienten mit schweren hämatologischen Auswirkungen wird für nachfolgende Behandlungszyklen eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Beinträchtigung der Leberfunktion

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Behandlungszyklus müssen Leberfunktions-tests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten, die vom 1,5- bis zum 3fachen des oberen Normal-

wertes (ULN) reichen, ist, aufgrund der Abnahme der Clearance von Irinotecan (siehe Abschnitt 5.2) und des dadurch erhöhten Risikos einer Hämatotoxizität in dieser Patientengruppe, eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbilds durchzuführen. Bei Patienten mit einem Bilirubinwert über dem 3fachen des oberen Normalwertes (ULN) darf Riboirino nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Übelkeit und Erbrechen

Vor jeder Behandlung mit Riboirino wird eine prophylaktische Behandlung mit Antiemetika empfohlen. Über Übelkeit und Erbrechen ist häufig berichtet worden. Patienten mit Erbrechen verbunden mit verzögert einsetzender Diarrhö sollten zur Behandlung so bald wie möglich stationär aufgenommen werden.

Akutes cholinerges Syndrom

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom auftritt (definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Tränenfluss, Miosis und erhöhter Speichelfluss) sollte Atropinsulfat (250 µg subkutan) verabreicht werden, sofern nicht klinisch kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Asthma. Bei Patienten, bei denen ein akutes und schweres cholinerges Syndrom auftrat, wird bei nachfolgenden Dosen von Riboirino die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat empfohlen.

Respiratorische Funktionsstörungen

Unter der Therapie mit Irinotecan kann es gelegentlich zu einer interstitiellen Lungenerkrankung kommen, die sich in Form von Lungeninfiltraten darstellt. Eine interstitielle Lungenerkrankung kann tödlich verlaufen. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung lungentoxischer Arzneimittel, einer Strahlenbehandlung und koloniestimulierender Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während der Irinotecan-Therapie engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden.

Ältere Patienten

Aufgrund der bei älteren Patienten größeren Häufigkeit verminderter biologischer Funktionen, insbesondere der Leberfunktion, sollte die Wahl der Dosis von Riboirino in dieser Patientengruppe mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Darmverschluss

Die Patienten dürfen bis zur Beseitigung des Darmverschlusses nicht mit Riboirino behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In dieser Patientengruppe wurden keine Studien durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstiges

Da dieses Arzneimittel Sorbitol enthält, ist es bei hereditärer Fructose-Intoleranz ungeeignet.

Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotension oder Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die verbunden mit

Diarrhö und/oder Erbrechen unter Episoden von Dehydratation oder unter Sepsis litt.

Während der Behandlung und für mindestens drei weitere Monate nach Therapieende sind kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen (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 blockierende Wirkung von Suxamethonium verlängern und die neuromuskuläre Blockade durch nicht-depolarisierende Arzneimittel antagonisieren.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A-induzierenden Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin) zu einer reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glukuronid führt und die pharmakodynamischen Wirkungen verringert. Die Wirkungen solcher Antikonvulsiva zeigen sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38-Glukuronid um 50 % oder mehr. Neben der Induktion von Cytochrom P450 3A-Enzymen können eine verstärkte Glukuronidierung und verstärkte biliäre Ausscheidung bei der Herabsetzung der Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten eine Rolle spielen.

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen die Metabolisierung von Arzneimitteln über Cytochrom P450 3A4 hemmen (z. B. Ketoconazol) oder induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin). Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit einem Inhibitor/Induktor dieses Stoffwechselweges 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 42%ige Abnahme der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Irinotecan, SN-38, beobachtet. Johanniskraut senkt den Plasmaspiegel von SN-38. Demzufolge darf Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotecan verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab beeinflusst wird oder umgekehrt.

In einer Studie waren die Irinotecan-Konzentrationen bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA alleine und in Kombination mit Bevacizumab erhielten, ähnlich. Die Konzentrationen von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, wurden bei einer Untergruppe von Patienten (etwa 30 pro Behandlungsarm) ausgewertet. Verglichen mit Irinotecan/5-FU/FA allein waren die SN-38-Konzentrationen bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten, im Durchschnitt 33 % höher. Aufgrund der hohen Inter-Patientenvariabilität und der begrenzten Stichprobe ist ungewiss, ob der beobachtete Anstieg der SN-38-Spiegel auf Bevacizumab zurückzuführen war. Es gab eine geringe Zunahme bei den unerwünschten Ereignissen Diarrhö und Leukopenie. Es wurden mehr Dosisreduktionen von Irinotecan berichtet für Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten.

Bei Patienten, die unter der Kombination Bevacizumab und Irinotecan eine schwere Diarrhö, Leukopenie oder Neutropenie entwickeln, muss die Irinotecan-Dosis, wie in Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ beschrieben, modifiziert werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor. Irinotecan erwies sich bei Kaninchen und Ratten als embryotoxisch, fetotoxisch und teratogen. Aus diesem Grund sollte Riboirino während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter/Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung mit Riboirino eine Schwangerschaft zu vermeiden und den behandelnden Arzt umgehend zu informieren, sollte es zu einer Schwangerschaft kommen. Frauen im gebärfähigen Alter und ebenso männliche Patienten müssen daher während der Behandlung mit Riboirino und für mindestens 3 weitere Monate danach wirksame kontrazeptive Maßnahmen ergreifen.

Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurde ¹⁴C-Irinotecan in der Milch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan in die menschliche Muttermilch übergeht. Folglich muss, aufgrund des Nebenwirkungspotentials für das gestillte Kind, das Stillen für die Dauer der Riboirino-Behandlung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Die Patienten sollten vor der Möglichkeit von Schwindel oder Sehstörungen, die innerhalb

von 24 Stunden nach der Verabreichung von Riboirino auftreten können, gewarnt und angewiesen werden, nicht Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome auftreten.

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 beeinflusst wird oder umgekehrt. In Kombination mit Cetuximab zusätzlich berichtete Nebenwirkungen entsprachen denen, die für Cetuximab zu erwarten sind (wie akneartiger Hautausschlag mit 88 %). Daher wird auf die Produktinformationen von Cetuximab verwiesen.

Für Informationen zu Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab wird auf die Fachinformation von Bevacizumab verwiesen.

Die folgenden Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Verabreichung von Irinotecan zusammenhängen, wurden von 765 Patienten bei der empfohlenen Dosis von 350 mg/m² als Monotherapie berichtet und von 145 Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA im zweiwöchentlichen Schema mit der empfohlenen Dosis von 180 mg/m² behandelt wurden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Verzögert einsetzende Diarrhö

Eine Diarrhö (mehr als 24 Stunden nach Verabreichung auftretend) ist eine dosisbegrenzende Toxizität von Riboirino.

Bei Monotherapie

Sehr häufig: Eine schwere Diarrhö wurde bei 20 % der Patienten, die die Empfehlungen zur Handhabung der Diarrhö befolgten, beobachtet. 14 % der auswertbaren Zyklen zeigten eine schwere Diarrhö. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls war Tag 5 nach der Infusion von Irinotecan.

Bei Kombinationstherapie

Sehr häufig: Eine schwere Diarrhö wurde bei 13,1 % der Patienten, die die Empfehlungen zur Handhabung der Diarrhö befolgten, beobachtet. 3,9 % der auswertbaren Zyklen zeigten eine schwere Diarrhö.

Gelegentlich: Fälle von pseudomembranöser Kolitis wurden berichtet, von denen ein Fall bakteriolo-

gisch dokumentiert wurde
(*Clostridium difficile*).

Übelkeit und Erbrechen

Bei Monotherapie

Sehr häufig: Übelkeit und Erbrechen waren schwer bei etwa 10 % der mit Antiemetika behandelten Patienten.

Bei Kombinationstherapie

Häufig: Es wurde eine geringere Häufigkeit von schwerer Übelkeit und Erbrechen beobachtet (2,1 % bzw. 2,8 % der Patienten).

Dehydratation

Häufig: Episoden von Dehydratation häufig verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen wurden berichtet.

Gelegentlich: Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotension oder Herz-Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die unter Episoden von Dehydratation verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen litten.

Andere gastrointestinale Beschwerden

Häufig: Obstipation in Verbindung mit Irinotecan und/oder Loperamid wurde mit folgender Verteilung beobachtet:

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

Gelegentlich: Fälle von intestinaler Obstruktion, Ileus oder gastrointestinalen Blutungen wurden berichtet.

Selten: Fälle von Colitis, einschließlich Typhlitis, ischämischer und ulzerativer Colitis wurden berichtet. Fälle von intestinaler Perforation wurden berichtet. Fälle von symptomatischer oder asymptomatischer Pankreatitis wurden mit einer Irinotecan-Therapie in Verbindung gebracht.

Andere leichte Nebenwirkungen schließen Anorexie, Bauchschmerzen und Mucositis ein.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Bei Monotherapie

Sehr häufig: Eine Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % der Patienten schwer (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³). Von den auswertbaren Zyklen zeigten 18 % eine Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm³, darunter 7,6 % mit einer

Häufig:

Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³. Am Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

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

Infektiöse Episoden traten bei etwa 10,3 % der Patienten auf (2,5 % der Zyklen).

Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 6,2 % der Patienten und bei 1,7 % der Zyklen berichtet. Infektiöse Episoden waren bei etwa 5,3 % der Patienten (1,1 % der Zyklen) mit einer schweren Neutropenie verbunden und verliefen in 2 Fällen letal. Eine Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 7,4 % der Patienten und in 1,8 % der Zyklen beobachtet, darunter bei 0,9 % der Patienten und in 0,2 % der Zyklen mit einer Thrombozytenzahl ≤ 50.000 Zellen/mm³. Fast alle Patienten zeigten bis Tag 22 eine Erholung.

Bei Kombinationstherapie

Sehr häufig: Eine Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % schwer (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³). Von den auswertbaren Zyklen zeigten 67,3 % eine Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm³, darunter 2,7 % mit einer Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³. Innerhalb von 7–8 Tagen war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

Eine Anämie wurde bei 97,2 % der Patienten berichtet (2,1 % mit Hämoglobinwerten < 8 g/dl).

Eine Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 32,6 % der Patienten und in 21,8 % der Zyklen beobachtet. Es wurde keine schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Zellen/mm³) beobachtet.

Häufig:

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

Infektiöse Episoden traten bei etwa 2 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) auf, waren bei etwa 2,1 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) mit einer schweren Neutropenie verbunden und verliefen in einem Fall letal.

Sehr selten: Nach Markteinführung wurde ein Fall einer peripheren Thrombozytopenie mit Anti-Thrombozyten-Antikörpern berichtet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotension oder Herz-Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die unter Sepsis litten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber ohne Infektionen und ohne begleitende schwere Neutropenie trat bei 12 % der mit einer Monotherapie behandelten Patienten auf.

Häufig: Akutes cholinerges Syndrom Ein vorübergehendes schweres akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der mit einer Monotherapie behandelten Patienten und bei 1,4 % der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten beobachtet. Als Hauptsymptome definiert waren eine früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Symptome wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotension, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörung, Miosis, Tränenfluss und verstärkter Speichelfluss, die während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion von Irinotecan auftraten. Diese Symptome verschwinden nach Verabreichung von Atropin (siehe Abschnitt 4.4). Eine Asthenie war bei weniger als 10 % der mit einer Monotherapie behandelten Patienten und bei 6,2 % der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang mit Irinotecan ist nicht eindeutig nachgewiesen.

Fieber ohne Infektionen und ohne begleitende schwere Neutropenie trat bei 6,2 % der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten auf.

Gelegentlich: Leichte Reaktionen an der Infusionsstelle wurden berichtet.

Herzerkrankungen

Selten: Fälle von Hypertonie während oder nach der Infusion wurden berichtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Interstitielle Lungenerkrankungen in Form von Lungeninfiltraten. Über frühzeitig einsetzende Wirkungen wie Dyspnoe wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Reversible Alopezie.
Gelegentlich: Leichte Hautreaktionen.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Leichte allergische Reaktionen wurden berichtet.
Selten: Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen wurden berichtet.

Skellettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Über frühzeitig einsetzende Wirkungen wie Muskelkontraktionen oder -krämpfe und Parästhesien wurde berichtet.

Untersuchungen

Sehr häufig: In der Kombinationstherapie wurde eine vorübergehende Erhöhung der Serumspiegel (Grad 1 und 2) entweder der SGPT, SGOT, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei 15 %, 11 %, 11 % bzw. 10 % der Patienten beobachtet, ohne dass progressive Lebermetastasen vorlagen.

Häufig: In der Monotherapie wurde eine vorübergehende, leichte bis mittelschwere Erhöhung entweder der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei 9,2 % bzw. 8,1 % bzw. 1,8 % der Patienten beobachtet, ohne dass progressive Lebermetastasen vorlagen. Bei 0 %, 0 %, 0 % und 1 % der Patienten wurden vorübergehende Grad 3 Serumspiegel beobachtet. Grad 4 Serumspiegel wurden nicht beobachtet.

Vorübergehende und leichte bis mittelschwere Erhöhung des Serum-Kreatininspiegels wurde bei 7,3 % der Patienten beobachtet.

Selten: Hypokaliämien und Hyponatriämien, meist in Verbindung mit Diarrhö und Erbrechen, wurden berichtet.

Sehr selten: Erhöhungen der Amylase- und/oder Lipase-Spiegel wurden berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Es gab nach Markteinführung Berichte über vorübergehende Sprachstörungen in Verbindung mit der Infusion von Irinotecan.

4.9 Überdosierung

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

Ein Antidot für Irinotecan ist nicht bekannt. Es sollten maximal unterstützende Maßnahmen

eingeleitet werden, um einer Dehydratation infolge einer Diarrhö vorzubeugen und 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 ist ein antineoplastischer Wirkstoff, der als spezifischer Inhibitor der DNA-Topoisomerase I agiert. Es wird in den meisten Geweben durch die Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, das sich in gereinigter Topoisomerase I als aktiver als Irinotecan und gegen verschiedene murine und humane Tumorzelllinien als zytotoxischer als Irinotecan erwies. Die Hemmung der DNA-Topoisomerase I durch Irinotecan oder SN-38 induziert Einzelstrang-DNA-Läsionen, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Diese zytotoxische Aktivität erwies sich als zeitabhängig und war spezifisch für die S-Phase.

In vitro wurden Irinotecan und SN-38 durch das P-Glycoprotein MDR nicht signifikant beeinflusst und zeigten zytotoxische Aktivitäten gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien.

Zudem besitzt Irinotecan eine breite Antitumoraktivität gegen murine Tumormodelle (P03 Adenokarzinom am Ductus pancreaticus, MA16/C Mamma-Adenokarzinom, C38 und C51 Kolon-Adenokarzinome) und gegen humane Xenotransplantate (Co-4-Kolon-Adenokarzinom, Mx-1 Mamma-Adenokarzinom, ST-15 und SC-16 Gastro-Adenokarzinome). Irinotecan ist auch aktiv gegen Tumoren, die das P-Glycoprotein MDR aufweisen (Vincristin- und Doxorubicin-resistente P388-Leukämien).

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

Klinische Daten

Bei Monotherapie: Klinische Studien der Phasen II/III wurden mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema an mehr als

980 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt, die auf eine vorangegangene 5-FU-Therapie nicht angesprochen hatten. Die Wirksamkeit von Irinotecan wurde bei 765 Patienten mit dokumentierter Progression unter 5-FU bei Studieneintritt beurteilt.

Siehe Tabelle unten

Bei Phase-II-Studien, durchgeführt mit 455 Patienten mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema, betrug progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten 30 % und das mediane Überleben betrug 9 Monate. Die mediane Zeit bis zur Progression 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 erfolgten, verabreicht als intravenöse Infusion über 90 Minuten für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression 17 Wochen und das mediane Überleben betrug 10 Monate. Beim wöchentlichen Dosierungsschema wurde bei 193 Patienten mit einer Anfangsdosierung von 125 mg/m², verglichen mit dem 3-wöchentlichen Dosierungsschema, ein ähnliches Sicherheitsprofil beobachtet. Der mediane Zeitpunkt des Auftretens des ersten flüssigen Stuhls war Tag 11.

Bei der Kombinationstherapie: Eine Phase-III-Studie wurde mit 385 nicht vorherbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt, die entweder mit dem 2-wöchentlichen oder dem wöchentlichen Dosierungsschema behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.2). Bei dem 2-wöchentlichen Schema folgte an Tag 1 der Verabreichung von Irinotecan 180 mg/m² einmal alle 2 Wochen eine Infusion von Folsäure (200 mg/m² als 2-stündige intravenöse Infusion) und mit 5-Fluorouracil (400 mg/m² als intravenöser Bolus, gefolgt von 600 mg/m² als 22-stündige intravenöse Infusion). An Tag 2 werden Folsäure und 5-Fluorouracil in gleicher Dosierung und nach dem gleichen Schema wiederholt. Bei dem wöchentlichen Schema folgte der Verabreichung von 80 mg/m² Irinotecan eine Infusion mit Folsäure (500 mg/m² als 2-stündige intravenöse Infusion) und an-

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

NE: nicht ermittelt

*: Statistisch signifikanter Unterschied

schließend mit 5-Fluorouracil (2300 mg/m² als 24-stündige intravenöse Infusion) über 6 Wochen.

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

Siehe nebenstehende Tabelle

Bei dem wöchentlichen Schema betrug die Inzidenz einer schweren Diarrhö 44,4 % bei den mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelten Patienten und 25,6 % bei den mit 5-FU/FA allein behandelten Patienten. Die Inzidenz einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) betrug 5,8 % bei den mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelten Patienten und 2,4 % bei den mit 5-FU/FA allein behandelten Patienten.

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

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens beurteilt. Der Zeitpunkt bis zu einer definitiven Verschlechterung trat in den Irinotecan-Gruppen konstant später auf. Die Entwicklung des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität verlief, obgleich nicht signifikant, in der Irinotecan-Kombinationsgruppe geringfügig besser, was zeigt, dass die Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination erreicht werden konnte, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

In Kombination mit Cetuximab:

Die Wirksamkeit der Kombination von Cetuximab mit Irinotecan wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Die Kombinationsbehandlung erhielten insgesamt 356 Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasierendem kolorektalem Karzinom, bei denen eine Irinotecan enthaltende zytotoxische Therapie kürzlich versagt hatte, und die einen Karnofsky Performance Status von mindestens 60 aufwiesen, wobei die Mehrzahl einen Karnofsky Performance Status ≥ 80 hatte.

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 offene Studie untersuchte die Kombinationstherapie bei 138 Patienten.

Die Wirksamkeitsdaten aus diesen Studien sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst.

Die Wirksamkeit der Kombination aus Cetuximab und Irinotecan war der einer Cetuximab-Monotherapie im Hinblick auf die objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate (ORR), die Disease Control Rate (DCR) und das progressionsfreie Überleben (PFS) überlegen. In der randomisierten Studie wurden keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben nachgewiesen (Hazard Ratio 0,91, p = 0,48).

	Kombinierte Regimes (n = 198)		Wöchentliches Regime (n = 50)		Zweiwöchentliches Regime (n = 148)	
	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA
Responserate (%)	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 Response-dauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		p = 0,043		NS	
Mediane Dauer der Response 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 Therapieversagen (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: Folsäure

NS: Nicht signifikant

*: Gemäß Analyse der per-Protokoll-Population

Kombination mit Bevacizumab:

Eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte klinische Phase-III-Studie bewertete Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan/5-FU/FA als First-Line-Behandlung bei metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums (Studie AVF2107g).

Die Zugabe von Bevacizumab zur Kombination von Irinotecan/5-FU/FA resultierte in einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Der klinische Nutzen, gemessen anhand des Gesamtüberlebens, wurde in allen zuvor festgelegten Patienten-Untergruppen gesehen, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisierung des Primärtumors, Anzahl betroffener Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren. Es wird auf die Fachinformation zu Bevacizumab verwiesen. Die Wirksamkeitsergebnisse aus Studie

AVF2107g sind in der Tabelle auf Seite 7 zusammengefasst.

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Daten

Die Intensität der bei Irinotecan hauptsächlich anzutreffenden Toxizitäten (z.B. Leuko-/Neutropenie und Diarrhö) hängt mit der Exposition (AUC) gegenüber der Muttersubstanz und dem Metaboliten SN-38 zusammen. Signifikante Korrelationen wurden zwischen der hämatologischen Toxizität (Abnahme der weißen Blutzellen und Neutrophilen am Nadir) oder der Intensität der Diarrhö und den AUC-Werten von sowohl Irinotecan als auch des Metaboliten SN-38 bei der Monotherapie beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Phase-I-Studie mit 60 Patienten mit einem Dosierungsregime bestehend aus

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 (Patienten mit Vollremission, Teilremission oder Stabilisierung der Erkrankung über mindest. 6 Wochen), ORR = objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate (Patienten mit Voll- oder Teilremission), OS = Overall Survival (Gesamtüberlebenszeit), PFS = progressionsfreie Überlebenszeit.

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

a: 5 mg/kg alle 2 Wochen

b: Im Vergleich zum Kontrollarm

einer 30-minütigen intravenösen Infusion von 100 bis 750 mg/m² alle 3 Wochen zeigte Irinotecan ein zwei- oder dreiphasiges Eliminationsprofil. Die mittlere Plasma-Clearance betrug 15 l/h/m² und das Verteilungsvolumen im *Steady State* (Vss) 157 l/m². Die mittlere Plasma-Halbwertszeit der ersten Phase des dreiphasigen Modells betrug 12 Minuten, die der zweiten Phase 2,5 Stunden, und die Halbwertszeit der terminalen Phase betrug 14,2 Stunden. SN-38 zeigte ein zweiphasiges Eliminationsprofil mit einer mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit von 13,8 Stunden. Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m² betrugen die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen von Irinotecan und SN-38 7,7 µg/ml bzw. 56 ng/ml und die mittleren Werte für die Fläche unter der Kurve (AUC) 34 µg·h/ml bzw. 451 ng·h/ml. Eine große interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Parameter wurde allgemein bei SN-38 beobachtet.

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Irinotecan wurde bei 148 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt, die in Phase-II-Studien mit unterschiedlichen Schemata und mit verschiedenen Dosen behandelt wurden. Die pharmakokinetischen Parameter, die mittels eines 3-Kompartiment-Modells berechnet wurden, waren den in Phase-I-Studien beobachteten ähnlich. Alle Studien zeigten, dass die Exposition gegenüber Irinotecan (CPT-11) und SN-38 proportional mit der verabreichten CPT-11-Dosis ansteigt; ihre Pharmakokinetik ist unabhängig von der Anzahl der vorausgegangenen Zyklen und dem Verabreichungsschema.

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

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

Über zwei Stoffwechselwege werden jeweils mindestens 12 % einer Dosis metabolisiert:

- Hydrolyse durch eine Carboxylesterase in den aktiven Metaboliten SN-38. SN-38 wird hauptsächlich durch Glukuronidierung und weiter durch biliäre und renale Ausscheidung eliminiert (weniger als 0,5 % der Irinotecan-Dosis). Das SN-38-Glukuronid wird anschließend wahrscheinlich im Darm hydrolysiert.
- Cytochrom P450 3A abhängige Oxidation, die zur Öffnung des äußeren Piperidin-Rings mit Bildung von APC (Aminopentansäurederivat) und NPC (primäres Aminderivat) führt (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Mutagenität von Irinotecan und SN-38 wurde *in vitro* im Chromosomen-Aberrationstest an CHO-Zellen und *in vivo* im

Mikronukleustest an Mäusen gezeigt. Im Ames-Test zeigte sich jedoch kein mutagenes Potenzial.

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

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

Die Intensität dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420)

Milchsäure

Natriumhydroxid-Lösung und Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes auf 3,5)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Zur einmaligen Anwendung.

Riboirino muss unmittelbar nach Anbruch entsprechend verdünnt und verbraucht werden.

Nach Verdünnung mit 5 % Glucoselösung konnte eine chemische und physikalische Stabilität bei einer Aufbewahrung bei 2–8 °C für 24 Stunden und bei einer Aufbewahrung bei 15–30 °C für 6 Stunden gezeigt werden.

Nach Verdünnung mit Natriumchloridlösung konnte eine chemische und physikalische Stabilität bei einer Aufbewahrung bei 15–30 °C für 6 Stunden gezeigt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte Riboirino nach Verdünnung sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Braunglas mit Flurotec-Gummistopfen oder vergleichbarem Stopfen und Aluminium flip-off Kappe.

Durchstechflasche mit 2 ml

Durchstechflasche mit 5 ml

Durchstechflasche mit 15 ml

Durchstechflasche mit 25 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Handhabung

Wie bei allen antineoplastischen/zytotoxischen Wirkstoffen muss auch Riboirino mit Vorsicht gehandhabt werden. Die Verwendung von Schutzbrille, Schutzmaske und Handschuhen ist verpflichtend.

Es müssen Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Kontakt mit Haut und Schleimhäuten getroffen werden. Bei einem Hautkontakt mit dem Konzentrat oder der verdünnten Infusionslösung sind die betroffenen Stellen unverzüglich und gründlich mit fließendem Wasser abzuspielen und dann mit Wasser und Seife zu waschen. Bei einem Kontakt des Konzentrates oder der verdünnten Infusionslösung mit Schleimhäuten sind diese unverzüglich mit Wasser zu spülen (s.a. Vorsichtsmaßnahmen bei der Herstellung der Lösung).

Zubereitung der Infusionslösung

Die Verdünnung von Riboirino Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss wie bei allen Injektions-/Infusionslösungen unter sterilen Bedingungen erfolgen.

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

Die benötigte Menge Riboirino Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird mit einer kalibrierten Spritze unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche entnommen und in eine(n) 250 ml Infusionsbeutel/Infusionsflasche mit entweder 0,9 % Natriumchloridlösung zur Infusion oder 5 % Glucoselösung zur Infusion injiziert. Die Infusionslösung muss durch manuelles Bewegen gründlich gemischt werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei Herstellung von Riboirino Infusionslösung

Die Verdünnung muss an einem speziell dafür vorgesehenen Platz erfolgen. Es soll ein Schutzraum (vertical laminar flow) verwendet werden, der mit absorbierendem Einmalpapier und Folie ausgelegt ist. Schutzkleidung wie Brille, Kopfbedeckung, Kittel, Handschuhe und Mundschutz müssen getragen werden.

Geöffnete Packungen wie Injektionsflaschen und Infusionsbeutel sowie benutzte Kanülen, Spritzen, Katheter, Röhrchen und Reste von Zytostatika müssen als Sondermüll angesehen werden und unterliegen den lokalen Richtlinien zur Handhabung von GEFÄHRSTOFFEN.

Im Falle eines Verschüttens von Lösungen sind die nachstehenden Anweisungen zu befolgen:

- es ist Schutzkleidung zu tragen.
- zerbrochenes Glas muss in einem Abfallbehälter für Gefahrstoffe gesammelt werden.
- kontaminierte Oberflächen müssen mit reichlich kaltem Wasser gründlich abgespült und gereinigt werden.
- die zur Reinigung verwendeten Materialien müssen als Gefahrstoffabfall entsorgt werden.

Sollte Riboirino mit der Haut in Kontakt kommen, ist diese sofort mit viel fließendem Wasser und anschließend mit Wasser und Seife zu waschen. Im Falle eines Kontaktes mit den Schleimhäuten sofort gründlich mit Wasser waschen. Wenn Sie irgendwelche Beschwerden haben, suchen Sie einen Arzt auf.

Sollte Riboirino mit den Augen in Kontakt kommen, spülen Sie diese mit reichlich Wasser. Suchen Sie umgehend einen Augenarzt auf.

Entsorgung

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

7. Inhaber der Zulassung

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mò, nº 8, 8A – 8B
Fervença
2705 – 906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertreiber:
ribosepharm division
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 17
82166 Gräfelfing

8. Zulassungsnummer(n)

78516.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

22. 10. 2009

10. Stand der Information

April 2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin