

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

axinotecan® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält 40 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat (40 mg/2 ml).

Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 100 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat (100 mg/5 ml).

Jede Durchstechflasche mit 15 ml enthält 300 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat (300 mg/15 ml).

Sonstiger Bestandteil: Sorbitol (E 420)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

axinotecan® ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom:

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

In Kombination mit Cetuximab ist axinotecan® zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermal growth factor receptor)-exprimierendem, metastasierendem kolorektalen Karzinom nach Versagen einer Irinotecan enthaltenden zytotoxischen Therapie angezeigt.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Nur für Erwachsene. Nach dem Verdünnen soll Irinotecan-Infusionslösung in eine periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Empfohlene Dosierung

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten):

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

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten):

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

Irinotecan plus 5-FU/FA im zweiwöchentlichen Schema:

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

Zur Dosierung und Art der Anwendung einer begleitenden Therapie mit Cetuximab wird auf die Produktinformation dieses Arzneimittels verwiesen. In der Regel wird die gleiche Irinotecan-Dosis angewendet, die in den letzten Zyklen des vorangegangenen Irinotecan enthaltenden Regimes verabreicht wurde. Irinotecan darf nicht früher als eine Stunde nach Ende der Cetuximab-Infusion verabreicht werden.

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

Dosisanpassung

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

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

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

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

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

Zur Dosisanpassung von Bevacizumab, wenn in Kombination mit Irinotecan/5-FU/FA verabreicht, wird auf die Fachinformation für Bevacizumab verwiesen.

Behandlungsdauer

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Monotherapie:

Bei Patienten mit WHO-Performance-Status ≤2 richtet sich die Anfangsdosis von Irinotecan nach dem Bilirubin-Spiegel im Blut (bis zum Dreifachen des oberen Normalwertes [ULN]). Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit von mehr als 50 % ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2) und daher das Risiko einer Hämatoxizität erhöht. Deshalb ist bei dieser Patientengruppe das komplette Blutbild wöchentlich zu kontrollieren.

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

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Studien bei älteren Patienten durchgeführt. Jedoch sollte die Dosis bei dieser Patientengruppe aufgrund des häufigeren Vorkommens verminderter biologischer Funktionen sorgfältig gewählt werden. Diese Patientengruppe bedarf einer intensiveren Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat oder einen der sonstigen Bestandteile von axinotecan®.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Bilirubinwert über dem 3-fachen des oberen Normalwertes (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Störung der Knochenmarkfunktion.
- WHO-Performance-Status >2.
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

Verzögert einsetzende Diarrhö

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

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

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt, sollte der Patient beginnen, große Mengen elektrolythaltiger Getränke zu trinken, und eine geeignete antidiarrhoische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Diese antidiarrhoische Therapie wird von der Einrichtung verordnet, die Irinotecan verabreicht hat. Die Patienten sollten die verordneten Arzneimittel direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, sodass sie mit der Behandlung der Diarrhö beginnen können sobald diese auftritt. Außerdem müssen sie sofort den behandelnden Arzt oder die Ein-

richtung, die Irinotecan verabreicht hat, informieren, sobald/wenn eine Diarrhö auftritt.

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

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

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

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

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

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

Hämatologie

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

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

Bei Patienten mit schwerer Diarrhö besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen und hämatologische Toxizität.

Bei Patienten mit schwerer Diarrhö muss das komplette Blutbild bestimmt werden.

Patienten mit verminderter Aktivität der Uridindiphosphat-Glukoronosyltransferase (UGT1A1)

SN-38 wird durch UGT1A1 entgiftet zu SN-38-Glucuronid. Personen mit einem angeborenen Mangel an UGT1A1 (Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1 und 2 oder Personen, die homozygot für das UGT1A1*28-Allel sind [Gilbert-Syndrom]) haben ein erhöhtes Toxizitätsrisiko durch Irinotecan. Bei diesen

Patienten sollte eine geringere Anfangsdosis erwogen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden.

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

Übelkeit und Erbrechen

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

Akutes cholinerges Syndrom

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom auftritt (definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Tränenfluss, Myosis und erhöhter Speichelfluss) sollte, sofern nicht klinisch kontraindiziert, Atropinsulfat (0,25 mg subkutan) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Asthma-Patienten. Bei Patienten, bei denen ein akutes und schweres cholinerges Syndrom aufgetreten ist, wird für nachfolgende Dosen von Irinotecan die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat empfohlen.

Erkrankungen der Atemwege

Während der Therapie mit Irinotecan tritt gelegentlich eine interstitielle Lungenerkrankung auf, die sich in Form von Lungeninfiltraten darstellt. Eine interstitielle Lungenerkrankung kann letal sein. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung lungentoxischer Arzneimittel, Strahlenbehandlung und koloniestimulierender Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während einer 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 bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Darmverschluss

Bis zur Beseitigung des Darmverschlusses dürfen diese Patienten nicht mit Irinotecan 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, sollten Patienten mit der seltenen erblichen Fruktoseintoleranz dieses Arzneimittel nicht erhalten.

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

Während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach Abschluss der Behandlung sind empfangnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit einem starken Inhibitor (z. B. Ketoconazol) oder Induktor (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) von Cytochrom P450 3A4 (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 Anticholinesterase-Aktivität aufweist, kann die neuromuskulär blockierende Wirkung von Suxamethonium verlängert und die neuromuskuläre Blockade von nicht polarisierenden Arzneimitteln antagonisiert werden.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A-induzierenden Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) zu einer reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid führt und die pharmakodynamische Wirkung verringert. Der Einfluss solcher Antikonvulsiva zeigte sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38-Glucuronid um 50 % oder mehr. Neben der Induktion von Cytochrom P450 3A-Enzymen könnte eine verstärkte Glucuronidierung sowie eine verstärkte biliäre Exkretion bei der reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten eine Rolle spielen.

Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol im Vergleich zur alleinigen Gabe von Irinotecan zu einer Verminderung der AUC des oxidativen Hauptmetaboliten APC um 87 % und einer Erhöhung der AUC von SN-38 um 109 % führte.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen die Metabolisierung von Arzneimitteln durch CYP3A4 hemmen (z. B. Ketoconazol) oder induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin). Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit einem Inhibitor/Induktor dieses Stoffwechselweges kann den Metabolismus 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 Senkung der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN-38) um 42 % beobachtet. Johanniskraut senkt die Plasmaspiegel von SN-38. Daher darf Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotecan verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

In einer Studie waren die Irinotecan-Konzentrationen ähnlich bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA alleine oder in Kombination mit Bevacizumab erhielten. In einer Untergruppe der Patienten (etwa 30 pro Behandlungsarm) wurden die Konzentrationen von SN-38 analysiert, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan. Im Vergleich zu Irinotecan/5-FU/FA alleine waren die Konzentrationen von SN-38 bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA zusammen mit Bevacizumab erhielten, im Durchschnitt um 33 % höher. Aufgrund der hohen Inter-Patienten-Variabilität und der begrenzten Stichprobe ist ungewiss, ob der beobachtete Anstieg der Plasmaspiegel von SN-38 auf Bevacizumab zurückzuführen war. Eine geringfügige Zunahme der Nebenwirkungen Diarrhö und Leukopenie trat auf. Bei den Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten, wurde häufiger über eine Dosisreduktion des Irinotecan berichtet.

Bei Patienten, bei denen sich unter der Kombination Bevacizumab und Irinotecan eine schwere Diarrhö, Leukopenie oder Neutropenie entwickelt, muss die Irinotecan-Dosis, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, angepasst 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 darf Irinotecan während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Frauen sollten sofort ihren behandelnden Arzt informieren, sollte es zu einer Schwangerschaft kommen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurde ¹⁴C-Irinotecan in der Milch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan in die menschliche Muttermilch übergeht. Aufgrund möglicher unerwünschter Wirkungen beim Säugling muss das Stillen für die Dauer der Irinotecan-Behandlung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich berichteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z. B. 88 % akneforme Hautausschläge). Beachten Sie daher auch die Produktinformation von Cetuximab.

Zu Angaben über Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab.

Die nachfolgenden Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Verabreichung von Irinotecan zusammenhängen, stammen von 765 Patienten bei einer empfohlenen Dosis von 350 mg/m² als Monotherapie und von 145 Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA alle zwei Wochen mit der empfohlenen Dosierung von 180 mg/m² behandelt wurden.

Die häufigsten (≥ 1/10), dosislimitierenden Nebenwirkungen von Irinotecan sind verzögert einsetzende Diarrhö (mehr als 24 Stunden nach Verabreichung auftretend) und Erkrankungen des Blutes einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

Häufig wurde ein vorübergehendes schweres akutes cholinerges Syndrom beobachtet. Die wesentlichen Symptome waren definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Symptome wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotension, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörungen, Myosis, Tränenfluss und erhöhter Speichelfluss, die während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion von Irinotecan Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung auftraten. Diese Symptome verschwinden nach Verabreichung von Atropin (siehe Abschnitt 4.4).

Verzögert einsetzende Diarrhö

Bei Monotherapie:

Eine schwere Diarrhö wurde bei 20 % der Patienten beobachtet, die die Empfehlungen zur Behandlung der Diarrhö befolgten. Von den auswertbaren Zyklen zeigten 14 % eine schwere Diarrhö. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des ersten flüssigen Stuhls war 5 Tage nach der Irinotecan-Infusion.

Bei Kombinationstherapie:

Eine schwere Diarrhö wurde bei 13,1 % der Patienten beobachtet, die die Empfehlungen zur Behandlung der Diarrhö befolgten. Von

den auswertbaren Zyklen zeigten 3,9 % eine schwere Diarrhö.

Erkrankungen des Blutes

Neutropenie

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

Bei Monotherapie:

Eine Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % schwer (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³). Von den auswertbaren Zyklen zeigten 18 % Neutrophilenzahlen < 1.000 Zellen/mm³ auf, darunter 7,6 % mit Neutrophilenzahlen < 500 Zellen/mm³.

Bis Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 6,2 % der Patienten und in 1,7 % der Zyklen beobachtet.

Infektiöse Episoden traten bei etwa 10,3 % der Patienten (2,5 % der Zyklen) auf und waren bei etwa 5,3 % der Patienten (1,1 % der Zyklen) mit schwerer Neutropenie verbunden, in 2 Fällen mit tödlichem Ausgang.

Bei Kombinationstherapie:

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 % Neutrophilenzahlen < 1.000 Zellen/mm³ auf, darunter 2,7 % mit Neutrophilenzahlen < 500 Zellen/mm³.

Innerhalb von 7–8 Tagen war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

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

Infektiöse Episoden traten bei etwa 2 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) auf und waren bei etwa 2,1 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) mit schwerer Neutropenie verbunden, in einem Fall mit tödlichem Ausgang.

Anämie

Bei Monotherapie:

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

Bei Kombinationstherapie:

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

Thrombozytopenie

Bei Monotherapie:

Eine Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 7,4 % der Patienten und in 1,8 % der Zyklen beobachtet (bei 0,9 % der Patienten und in 0,2 % der Zyklen mit Thrombozytenzahlen ≤ 50.000 Zellen/mm³).

Fast alle Patienten zeigten bis Tag 22 eine Erholung.

Bei Kombinationstherapie:

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

keine schweren Thrombozytopenien (< 50.000 Zellen/mm³) beobachtet.

Nach Markteinführung wurde ein Fall einer peripheren Thrombozytopenie mit Thrombozytenantikörpern berichtet.

In der folgenden Tabelle unten und auf Seite 5 sind die Nebenwirkungen unter Angabe der MedDRA-Häufigkeiten zusammengefasst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig: ≥ 1/10

Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10

Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100

Selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000

Sehr selten: < 1/10.000; nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

4.9 Überdosierung

Es gibt Berichte von Überdosierungen nach Dosen von bis zu etwa dem Zweifachen der empfohlenen therapeutischen Dosis, die möglicherweise tödlich sein können. Die signifikantesten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren schwere Neutropenie und schwere Diarrhö. Ein Antidot für Irinotecan ist nicht bekannt. Es sollten maximal mögliche unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, um eine Dehydratation infolge einer Diarrhö zu vermeiden und infektiöse Komplikationen zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX19

Organsystem	
Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	<ul style="list-style-type: none"> Schwere verzögert einsetzende Diarrhö Starke Übelkeit und starkes Erbrechen bei der Monotherapie
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> Starke Übelkeit und starkes Erbrechen bei der Kombinationstherapie Episoden von Dehydratation (verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen) Obstipation im Zusammenhang mit Irinotecan und/oder Loperamid
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> Pseudomembranöse Colitis (ein Fall wurde bakteriologisch belegt: <i>Clostridium difficile</i>) Niereninsuffizienz, Hypotension oder Herz-Kreislaufversagen infolge von Dehydratation verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen Intestinale Obstruktion, Ileus, gastrointestinale Blutungen
Selten	<ul style="list-style-type: none"> Colitis, einschließlich Typhlitis, ischämische und ulzerative Colitis Intestinale Perforation Andere leichte Nebenwirkungen sind Anorexie, Bauchschmerzen und Mukositis. Symptomatische oder asymptomatische Pankreatitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	<ul style="list-style-type: none"> Neutropenie (reversibel und nicht kumulativ) Anämie Thrombozytopenie bei der Kombinationstherapie Infektiöse Episoden bei der Monotherapie
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> Febrile Neutropenie Infektiöse Episoden bei der Kombinationstherapie Infektiöse Episoden verbunden mit schwerer Neutropenie, in drei Fällen mit tödlichem Ausgang Thrombozytopenie bei der Monotherapie
Sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> Ein Fall von peripherer Thrombozytopenie mit Thrombozytenantikörpern wurde berichtet.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	<ul style="list-style-type: none"> Alopezie (reversibel)
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> Leichte Hautreaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	<ul style="list-style-type: none"> Fieber ohne Infektion und ohne gleichzeitige schwere Neutropenie bei der Monotherapie
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> Fieber ohne Infektion und ohne gleichzeitige schwere Neutropenie bei der Kombinationstherapie Schweres, vorübergehendes akutes cholinerges Syndrom (als wesentliche Symptome definiert wurden eine früh einsetzende Diarrhö sowie verschiedene andere Symptome wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotension, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörungen, Myosis, Tränenfluss und erhöhter Speichelfluss) Astenie
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> Reaktionen an der Infusionsstelle

Organsystem	
Häufigkeit	Nebenwirkungen
Untersuchungen	
Sehr häufig	• Bei der Kombinationstherapie wurden vorübergehend erhöhte Serumspiegel (Grad 1 und 2) von Transaminasen, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin beobachtet, ohne dass progressive Lebermetastasen vorlagen.
Häufig	• Bei der Monotherapie wurden vorübergehend leicht bis mäßig erhöhte Serumspiegel von Transaminasen, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin beobachtet, ohne dass progressive Lebermetastasen vorlagen. • Vorübergehend erhöhte Bilirubin-Serumspiegel (Grad 3) bei der Kombinationstherapie • Vorübergehend leicht bis mäßig erhöhte Kreatinin-Serumspiegel
Selten	• Hypokaliämie und Hyponatriämie
Sehr selten	• Anstieg der Amylase und/oder Lipase
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	• Interstitielle Lungenerkrankung in Form von Lungeninfiltraten • Früh einsetzende Nebenwirkungen wie Dyspnoe
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	• Leichte allergische Reaktionen
Selten	• Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	• Niereninsuffizienz, Hypotension oder Herz-Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die an Sepsis litten.
Herzerkrankungen	
Selten	• Hypertension während oder nach der Infusion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Selten	• Früh einsetzende Nebenwirkungen wie Muskelkontraktionen oder -krämpfe und Parästhesien
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr selten	• Vorübergehende Sprachstörungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	• Tumorlyse-Syndrom

Präklinische Daten

Irinotecan ist ein halbsynthetisches Derivat von Camptothecin. Es handelt sich um einen antineoplastischen Wirkstoff, der als spezifischer Inhibitor der DNA-Topoisomerase-I agiert. In den meisten Geweben wird Irinotecan durch die Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich in gereinigter Topoisomerase-I als aktiver als Irinotecan und für mehrere Tumorzelllinien von Mäusen und Menschen als zytotoxischer als Irinotecan erwies. Die Hemmung der DNA-Topoisomerase-I durch Irinotecan oder SN-38 verursacht Einzelstrang-DNA-Läsionen, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Die zytotoxische Wirkung erwies sich als zeitabhängig und war spezifisch für die S-Phase.

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

Weiterhin besitzt Irinotecan eine breite *in-vivo*-Antitumorwirkung gegen Maus-Tumormodelle (P03-Adenokarzinom am Ductus pancreaticus, MA16/C-Mamma-Adenokarzinom, C38- und C51-Kolon-Adenokarzinome) und gegen menschliche Xenotransplantate (Co-4-Kolon-Adenokarzinom, Mx-1-Mamma-Adenokarzinom, ST-15- und SC-

16-Gastro-Adenokarzinome). Irinotecan ist auch aktiv gegen Tumoren, die das P-Glycoprotein MDR exprimieren (vincristin- und doxorubicinresistente P388-Leukämien).

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

Klinische Daten

Monotherapie

Klinische Studien der Phasen II/III wurden mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema an mehr als 980 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Krebs durchgeführt, die auf eine vorangegangene 5-FU-

Therapie nicht angesprochen hatten. Die Wirksamkeit von Irinotecan wurde bei 765 Patienten mit dokumentierter, bei Studieneintritt unter 5-FU fortschreitender Erkrankung ermittelt.

Siehe Tabelle unten

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

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Dosierungsschema mit einer Dosierung von 125 mg/m², verabreicht als intravenöse Infusion über 90 Minuten für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Behandlungspause, behandelt wurden. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Beim wöchentlichen Dosierungsschema, bei dem 193 Patienten mit einer Anfangsdosierung von 125 mg/m² behandelt wurden, wurde, verglichen mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema, ein ähnliches Nebenwirkungsprofil beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls war 11 Tage.

Kombinationstherapie

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

Phase-III-Studien	Irinotecan versus „best supportive care“ (BSC)			Irinotecan versus 5-Fluorouracil (5-FU)		
	Irinotecan	BSC	p-Wert	Irinotecan	5-FU	p-Wert
Anzahl der Patienten	183	90		127	129	
Progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten [%]	NE	NE		33,5	26,7	0,03
Überlebensrate nach 12 Monaten [%]	36,2	13,8	0,0001	44,8	32,4	0,0351
Mittlere Überlebenszeit [Monate]	9,2	6,5	0,0001	10,8	8,5	0,0351
NE = nicht ermittelt						

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

Siehe nebenstehende Tabelle

Im wöchentlichen Dosierungsschema betrug die Häufigkeit schwerer Diarrhö 44,4 % bei Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelt wurden, und 25,6 % bei Patienten, die mit 5-FU/FA allein behandelt wurden. Die Häufigkeit schwerer Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) betrug 5,8 % bei Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelt wurden und 2,4 % bei Patienten, die mit 5-FU/FA allein behandelt wurden.

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

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

In Kombination mit Cetuximab

Die Wirksamkeit einer Kombination von Cetuximab mit Irinotecan wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Insgesamt erhielten 356 Patienten mit EGFR-exprimierendem, metastasiertem kolorektalen Karzinom, bei denen eine Irinotecan enthaltende zytotoxische Therapie kürzlich versagt hatte und die einen Karnofsky-Index von mindestens 60 % aufwiesen (bei der Mehrzahl der Patienten lag jedoch ein Karnofsky-Index von ≥ 80 % vor), die Kombinationstherapie.

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

IMCL CP02–9923: In dieser einarmigen, offenen Studie wurde die Kombinationsbehandlung bei 138 Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsdaten dieser Studien sind in der nebenstehenden Tabelle zusammengefasst.

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

In Kombination mit Bevacizumab

In einer randomisierten, doppelblinden, klinischen Studie der Phase III mit aktiver Kon-

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

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

trolle wurde Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan/5-FU/FA als Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs untersucht (Studie AVF2107 g). Das Hinzufügen von Bevacizumab zur Kombination Irinotecan/5-FU/FA bewirkte eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der anhand der Gesamtüberlebenszeit beurteilte klinische Nutzen konnte in allen vorab festgelegten Patienten-Subgruppen beobachtet werden, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisation des Primärtumors, Anzahl betroffener Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren. Es wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Bevacizumab verwiesen. Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie AVF2107 g sind in der folgenden Tabelle auf Seite 7 zusammengefasst.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten, in der alle 3 Wochen 100 bis 750 mg/m² Irinotecan als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht wurden, zeigte Irinotecan ein

Studie	n	ORR		DCR		PFS (Monate)		OS (Monate)	
		n [%]	95 %o KI	n [%]	95 %o KI	Median	95 %o KI	Median	95 %o 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 vollständigem Ansprechen, teilweisem Ansprechen oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 6 Wochen); ORR = objective response rate (Patienten mit vollständigem Ansprechen oder teilweisem Ansprechen); OS = overall survival time (Gesamtüberlebenszeit); PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben)									

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

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

zwei- oder dreiphasiges Eliminationsprofil. Der Mittelwert der Plasma-Clearance betrug 15 l/h/m² und das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) 157 l/m². Die mittlere Plasma-Halbwertszeit der ersten Phase des dreiphasigen Modells betrug 12 Minuten, der zweiten Phase 2,5 Stunden, und die terminale Phase zeigte eine Halbwertszeit von 14,2 Stunden. SN-38 zeigte ein zweiphasiges Eliminationsprofil mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 13,8 Stunden. Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m² betrugen die mittleren Plasmahöchstkonzentrationen von Irinotecan und SN-38 7,7 µg/ml bzw. 56 ng/ml und die mittleren AUC-Werte 34 µg h/ml bzw. 451 ng h/ml. Eine große interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Parameter wurde allgemein bei SN-38 beobachtet.

An 148 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die in einer Phase-II-Studie mit unterschiedlichen Schemata und verschiedenen Dosen behandelt wurden, wurden pharmakokinetische Daten von Irinotecan erhoben. Die pharmakokinetischen Parameter, die mittels eines 3-Kompartiment-Modells berechnet wurden, glichen jenen aus Phase-I-Studien. Alle Studien zeigten, dass die Exposition gegenüber Irinotecan und SN-38 proportional mit der verabreichten Irinotecan-Dosis ansteigt. Ihr kinetisches Verhalten ist unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen Zyklen und dem Anwendungsschema.

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

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

Über zwei Abbauege werden jeweils 12 % einer Dosis metabolisiert:

- Hydrolyse durch eine Carboxylesterase in den aktiven Metaboliten SN-38. SN-38 wird hauptsächlich durch Glucuronidierung und weiter durch biliäre und renale Elimination ausgeschieden (weniger als 0,5 % der Irinotecan-Dosis). Das SN-38-Glucuronid wird wahrscheinlich im Darm anschließend hydrolysiert.
- Von Cytochrom P450 3A abhängige Oxidation mit Öffnung des äußeren Piperidin-Rings, wodurch APC (ein Aminopen-tansäurederivat) und NPC (ein primäres Aminderivat) entstehen (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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 behand-

lungsbedingten Tumoren festgestellt worden.

Einfach- und Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien mit Irinotecan wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Die wesentlichen toxischen Wirkungen wurden im hämopoetischen und lymphatischen System gefunden. Bei Hunden wurde über verzögert einsetzende Diarrhö in Verbindung mit Atrophie und fokaler Nekrose der Darmschleimhaut berichtet. Alopezie wurde ebenfalls bei Hunden beobachtet. Die Intensität dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (E 420)
Milchsäure
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes auf 3,5)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Verdünntes Arzneimittel (Infusionslösung)

Nach dem Verdünnen mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glukoselösung ist die Infusionslösung physikalisch und chemisch bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (etwa 25 °C) und Raumlicht stabil oder 48 Stunden bei Kühltemperaturen (etwa 2 °C–8 °C).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort nach Verdünnen verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen in-use Lagerungszeiten und Bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders, die normalerweise 6 Stunden bei Raumtemperatur oder 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Zubereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

axinotecan® 40 mg:
Eine 2 ml-Durchstechflasche aus braunem Glas mit Brombutylgummiverschluss, auf der Innenseite mit inertem Fluorpolymer beschichtet.

axinotecan® 100 mg:
Eine 5 ml-Durchstechflasche aus braunem Glas mit Brombutylgummiverschluss, auf der Innenseite mit inertem Fluorpolymer beschichtet.

axinotecan® 300 mg:

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Sollte axinotecan® Konzentrat zu Herstellung einer Infusionslösung oder die zubereitete Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser und Seife abwaschen. Sollte axinotecan® Konzentrat zu Herstellung einer Infusionslösung oder die zubereitete Infusionslösung mit den Schleimhäuten in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser abwaschen.

Zubereitung der Infusionslösung

Wie bei allen Arzneimitteln zu Injektionszwecken, muss die axinotecan®-Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.3).

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

Die benötigte Menge axinotecan® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit einer kalibrierten Spritze unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche entnehmen und in eine(n) 250-ml-Infusionsbeutel/Infusionsflasche injizieren, die entweder 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glukoselösung enthält. Die Infusionslösung anschließend durch manuelles Drehen gründlich mischen.

Beseitigung

Alle Materialien, die zum Verdünnen und zur Verabreichung verwendet wurden, sollten entsprechend den krankenhausüblichen Standardverfahren für zytotoxische Wirkstoffe entsorgt werden.

Nur zum einmaligen Gebrauch.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axios Pharma GmbH
Hauptstr. 198
33647 Bielefeld
Tel.: 0521/98 83 50
Fax: 0521/971 74 78
e-mail: info@axios-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

72256.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09/06/2009/ –

10. STAND DER INFORMATION

12/2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin