

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irinotecan Bendalis 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Konzentrat enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid $3\text{H}_2\text{O}$, entsprechend 17,33 mg/ml Irinotecan. Jede 2 ml, 5 ml, 15 ml oder 25 ml Durchstechflasche Irinotecan Bendalis enthält 40 mg, 100 mg, 300 mg oder 500 mg Irinotecanhydrochlorid $3\text{H}_2\text{O}$.

Sonstige Bestandteile:
Sorbitol (E 420), Natrium

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Irinotecan Bendalis wird zur Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom angewendet:

- in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie eines fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung
- als Monotherapie bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem etablierten, 5-Fluorouracil enthaltenden Regime nicht angesprochen haben.

Irinotecan in Kombination mit Cetuximab wird zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-exprimierendem metastasiertem kolorektalem Karzinom nach Versagen einer Irinotecan enthaltenden Chemotherapie angewendet.

Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil, Folsäure und Bevacizumab wird zur *First-Line*-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Nur für Erwachsene. Irinotecan Bendalis Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung soll nach Herstellung der Infusionslösung in eine periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Empfohlene Dosierung

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten):

Die empfohlene Dosierung für Irinotecanhydrochlorid $3\text{H}_2\text{O}$ beträgt 350 mg/m^2 Körperoberfläche, verabreicht als intravenöse Infusion über 30–90 Minuten im Abstand von jeweils drei Wochen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 6.6, hier unter „Hinweise für die Handhabung“).

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten):

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil (5FU)

und Folsäure (FA) wurde mit dem folgenden Regime ermittelt (siehe auch Abschnitt 5.1): Irinotecan Bendalis plus 5FU/FA alle 2 Wochen.

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

Zur Dosierung und Art der Anwendung in Kombination mit Cetuximab beachten Sie bitte die Produktinformation für dieses Arzneimittel.

In der Regel wird die gleiche Irinotecan-Dosis verabreicht wie in den letzten Zyklen der vorherigen Irinotecan-Regime. Irinotecan darf nicht vor Ablauf einer Stunde nach Ende der Cetuximab-Infusion verabreicht werden.

Zur Dosierung und Art der Anwendung von Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab.

Dosisanpassungen

Irinotecan Bendalis sollte nach angemessener Erholung von allen Nebenwirkungen, Grad 0 oder 1 gemäß NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria), und nach vollständigem Abklingen einer behandlungsbedingten Diarrhö verabreicht werden.

Bei Beginn eines nachfolgenden Therapiezyklus sollte die Dosis von Irinotecan Bendalis und falls nötig, von 5FU, gemäß dem schwersten Grad an Nebenwirkungen, die im vorausgegangenen Therapiezyklus beobachtet wurden, verringert werden. Die Behandlung sollte um 1–2 Wochen verschoben werden, um die Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Falls angebracht, sollte für die folgenden Nebenwirkungen eine 15–20%ige Dosisreduktion von Irinotecan Bendalis und/oder 5FU durchgeführt werden:

- Hämatologische Nebenwirkungen (Neutropenie Grad 4, febrile Neutropenie (Neutropenie Grad 3–4 und Fieber Grad 2–4), Thrombozytopenie und Leukopenie (Grad 4)),
- Nicht-hämatologische Nebenwirkungen (Grad 3–4).

Empfehlungen zur Dosisanpassung von Cetuximab in Kombination mit Irinotecan müssen den Produktinformationen dieses Arzneimittels entsprechen.

Zur Dosisanpassung von Bevacizumab bei gleichzeitiger Anwendung mit Irinotecan/5FU/FA informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Irinotecan Bendalis sollte fortgesetzt werden, bis eine objektive Progression der Grunderkrankung oder eine unakzeptable Toxizität auftritt.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit verminderter Leberfunktion Monotherapie: Bei Patienten mit WHO Performance Status ≤ 2 richtet sich die Anfangsdosis von Irinotecan Bendalis nach dem Bilirubin-Spiegel, sofern dieser das 3fache des oberen Normalwertes nicht überschrei-

tet. Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit von größer 50 % ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2), wodurch das hämatotoxische Risiko erhöht ist. Deshalb ist bei diesen Patienten das komplette Blutbild wöchentlich zu kontrollieren.

- Bei Patienten mit einem Bilirubinwert bis zum 1,5fachen des oberen Normalwertes beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan Bendalis 350 mg/m^2
- Bei Patienten mit einem Bilirubinwert zwischen dem 1,5fachen und 3fachen des oberen Normalwertes beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan Bendalis 200 mg/m^2
- Patienten mit einem Bilirubinwert über dem 3fachen des oberen Normalwertes sollten nicht mit Irinotecan Bendalis behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Irinotecan in der Kombinationstherapie für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

Patienten mit verminderter Nierenfunktion

Irinotecan wird nicht empfohlen bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion, da mit dieser Patientengruppe keine klinischen 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 Patientengruppe wegen häufigerem Auftreten der Verminderung biologischer Funktionen sorgfältig gewählt werden. Diese Patientengruppe bedarf einer intensiveren Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Irinotecan darf bei Kindern nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Irinotecan Bendalis ist zytotoxisch. Zu Information über Verdünnung und besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

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

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Irinotecan Bendalis sollte fortgesetzt werden, bis eine objektive Progression der Grunderkrankung oder eine unakzeptable Toxizität auftritt.

4.3 Gegenanzeigen

- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4).
- Bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Irinotecanhydrochlorid $3\text{H}_2\text{O}$ oder einem der sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Bilirubinwerte über dem 3fachen des oberen Normalwertes (siehe Abschnitt 4.4).

IRINOTECAN BENDALIS 20 mg/ml



- Schwere Störung der Knochenmarkfunktion.
- WHO Performance Status >2.
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5).
- Zu zusätzlichen Kontraindikationen von Cetuximab oder Bevacizumab siehe jeweilige Produktinformationen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Irinotecan Bendalis sollte auf medizinische Einrichtungen beschränkt bleiben, die auf den Umgang mit zytotoxischer Chemotherapie spezialisiert sind, und sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten Onkologen erfolgen.

Aufgrund der Art und der Inzidenz des Auftretens von Nebenwirkungen sollte Irinotecan Bendalis in folgenden Fällen nur nach Abwägung des erwarteten Nutzens gegenüber dem möglichen Risiko der Therapie angewandt werden:

- Bei Patienten mit Risikofaktoren, insbesondere bei WHO Performance Status = 2.
- In seltenen Fällen, in denen eine mangelnde Befolgung der Ratschläge bezüglich des Umgangs mit unerwünschten Ereignissen (sofortige und andauernde antidiarrhoische Behandlung zusammen mit Einnahme großer Flüssigkeitsmengen bei Einsetzen einer verzögerten Diarrhö) abzusehen ist, wird eine strikte stationäre Überwachung des Patienten empfohlen.

Als Monotherapie wird Irinotecan Bendalis in der Regel im Abstand von jeweils drei Wochen verordnet. Jedoch kann bei Patienten, die engmaschigeren Kontrollen bedürfen oder die ein besonderes Risiko für eine schwere Neutropenie aufweisen, ein wöchentliches Therapieregime in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Verzögert einsetzende Diarrhö

Die Patienten sind auf das Risiko einer verzögert eintretenden Diarrhö, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan und zu jeder Zeit vor dem nächsten Zyklus auftreten kann, aufmerksam zu machen. Der durchschnittliche Zeitpunkt des Auftretens des ersten flüssigen Stuhlgangs war bei der Monotherapie der 5. Tag nach einer Infusion mit Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O. Beim Auftreten einer Diarrhö sollten die Patienten umgehend ihren Arzt informieren und sofort mit der entsprechenden Therapie beginnen.

Zum Patientenkreis mit erhöhtem Diarrhö-Risiko gehören solche mit vorangegangener Strahlenbehandlung des Abdomens/B Beckens, mit vorhandener Hyperleukozytose, solche mit einem Performance-Status von ≥ 2 und Frauen. Wird die Diarrhö nicht richtig behandelt, kann sie lebensbedrohlich sein, besonders bei gleichzeitig bestehender Neutropenie.

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt, sollte der Patient beginnen, große Mengen Flüssigkeit mit Elektrolyten zu trinken, und eine geeignete antidiarrhoische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Diese antidiarrhoische Therapie wird von der Einrichtung verordnet, die Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O ver-

abreicht hat. Die Patienten sollten die verordneten Arzneimittel direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, so dass sie mit der Behandlung der Diarrhö unmittelbar bei deren Auftreten beginnen können. Außerdem müssen sie sofort den behandelnden Arzt bzw. die Krankenhausabteilung, die Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O verabreicht hat, über das Auftreten der Diarrhö informieren.

Die gegenwärtig empfohlene antidiarrhoische Behandlung besteht aus hohen Dosen von Loperamid (4 mg als Startdosis, dann 2 mg alle 2 Stunden). Diese Behandlung sollte bis 12 Stunden nach Auftreten des letzten flüssigen Stuhls beibehalten und nicht verändert werden. Wegen des Risikos eines paralytischen Ileus darf Loperamid keinesfalls in dieser Dosierung länger als 48 Stunden ununterbrochen verabreicht werden. Die Therapie mit Loperamid sollte nicht weniger als 12 Stunden betragen.

Zusätzlich zu der antidiarrhoischen Behandlung sollte eine prophylaktische Therapie mit Breitband-Antibiotika erfolgen, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl <500 Zellen/mm³) auftritt.

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

- falls Diarrhö in Verbindung mit Fieber auftritt
- beim Auftreten einer schweren Diarrhö (erfordert intravenöse Rehydratation)
- falls eine Diarrhö nach entsprechender Hochdosis-Loperamid-Therapie mehr als 48 Stunden anhält.

Loperamid sollte nicht prophylaktisch gegeben werden, auch nicht bei Patienten, bei denen es in vorangegangenen Behandlungszyklen zu einer verzögerten Diarrhö kam.

Für Patienten mit schwerer Diarrhö wird eine Dosisreduktion bei den nachfolgenden Behandlungszyklen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Blut

Es wird empfohlen, während der Irinotecan-Behandlung einmal wöchentlich das komplette Blutbild zu kontrollieren. Die Patienten sollten über das Risiko der Neutropenie und die Bedeutung von Fieber aufgeklärt werden. Eine febrile Neutropenie (Körpertemperatur >38 °C und Neutrophile ≤ 1000 Zellen/mm³) ist dringend mit intravenös zu verabreichenden Breitband-Antibiotika im Krankenhaus zu behandeln.

Bei Patienten, die unter schweren hämatologischen Nebenwirkungen litten, wird bei nachfolgenden Therapiezyklen eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer Diarrhö besteht ein erhöhtes Risiko von Infektionen und Hämatotoxizität. Bei Patienten mit schwerer Diarrhö sollte das komplette Blutbild kontrolliert werden.

Verminderte Leberfunktion

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Bilirubin-Spiegeln zwischen dem 1,5- und 3fachen des oberen Normalwertes ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2), wodurch das hämatotoxische Risiko erhöht ist. Deshalb ist bei diesen Patienten das komplette Blutbild wöchentlich zu kontrollieren. Irinotecan darf nicht bei Patienten eingesetzt werden, deren Bilirubinwerte über dem 3fachen des oberen Normalwertes liegen (siehe Abschnitt 4.3).

Übelkeit und Erbrechen

Vor jeder Behandlung mit Irinotecan wird die prophylaktische Behandlung mit einem Antiemetikum empfohlen. Über Übelkeit und Erbrechen ist häufig berichtet worden. Patienten mit Erbrechen im Zusammenhang mit verzögerter Diarrhö sollten so schnell wie möglich stationär behandelt werden.

Akutes cholinerges Syndrom

Beim Auftreten eines akuten cholinergen Syndroms (definiert als früh einsetzende Diarrhö in Verbindung mit anderen Symptomen wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Tränenfluss, Pupillengröße und erhöhter Speichelfluss) sollte Atropinsulfat (250 µg subkutan), falls klinisch nicht kontraindiziert, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Asthma-Patienten. Bei Patienten, bei denen ein akutes schweres cholinerges Syndrom auftrat, wird bei nachfolgenden Dosen von Irinotecan die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat empfohlen.

Respiratorische Funktionsstörungen

Unter der Therapie mit Irinotecan treten gelegentlich interstitielle Lungenerkrankungen in Form von Lungeninfiltraten auf. Interstitielle Lungenerkrankungen können letal enden. Risikofaktoren, die mit der Entstehung von interstitiellen Lungenerkrankungen in Verbindung gebracht werden können, umfassen den Einsatz von lungentoxischen Arzneimitteln, Strahlenbehandlung und koloniestimulierenden Faktoren. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während der Irinotecan-Therapie engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden.

Ältere Patienten

Aufgrund der größeren Häufigkeit eingeschränkter biologischer Funktionen, insbesondere eingeschränkter Leberfunktion, sollte die Dosierung bei älteren Patienten mit Vorsicht gewählt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Darmverschluss

Solange der Darmverschluss nicht beseitigt ist, dürfen Patienten nicht mit Irinotecan Bendalis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Sonstiges

Da dieses Arzneimittel Sorbitol enthält, ist es bei erblicher Fruktoseintoleranz ungeeignet.

Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotension oder Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die unter Dehy-

dratation in Verbindung mit Diarrhö und/oder Erbrechen, oder Sepsis litten.

Während der Behandlung und mindestens drei Monate lang nach Therapieende sind kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen.

Die gleichzeitige Anwendung von Irinotecan und starken Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) oder Induktoren (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 Myotonolytika kann nicht ausgeschlossen werden. Da Irinotecan Anticholinesterase-Wirkung aufweist, könnten Arzneimittel mit Anticholinesterase-Wirkung die neuromuskuläre Blockade von Suxamethonium verlängern und die neuromuskuläre Blockierung von nicht-depolarisierenden Medikamenten antagonisieren.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung 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 pharmakodynamische Wirkung verringert.

Der Einfluss solcher Antikonvulsiva zeigte sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38-Glukuronid um 50 % oder mehr. Zusätzlich zur Induktion von Cytochrom P450 3A-Enzymen könnten auch eine verstärkte Glukuronidierung und erhöhte biliäre Ausscheidung bei der verminderten Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten eine Rolle spielen.

Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol zu einer Verringerung der AUC von APC um 87 % führt und zu einem Anstieg der AUC von SN-38 um 109 %, verglichen mit einer Gabe von Irinotecan ohne gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen den Cytochrom P450 3A4-abhängigen Stoffwechsel von Arzneimitteln hemmen (z. B. Ketoconazol) oder induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin). Die gleichzeitige Anwendung von Irinotecan mit einem Inhibitor bzw. 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*) angewendet wurden, sank die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN-38) um 42 %. Johanniskraut erniedrigt den Plasmaspiegel von SN-38 und sollte deshalb nicht zusammen mit Irinotecan angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Gabe von 5-Fluorouracil/Folinsäure bei einer Kombinationstherapie

verändert die Pharmakokinetik von Irinotecan nicht.

Es liegen keine Hinweise dafür vor, 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, vergleichbar. Die Konzentrationen von SN-38 – dem aktiven Metaboliten von Irinotecan – wurden bei einer Untergruppe von Patienten (etwa 30 pro Behandlungsarm) ausgewertet. Die SN-38-Konzentrationen waren bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten, im Durchschnitt 33 % höher als unter Irinotecan/5-FU/FA-Monotherapie. Aufgrund der großen Schwankungsbreite zwischen den Patienten und der begrenzten Probenahme ist es ungewiss, ob der beobachtete Anstieg der SN-38-Spiegel auf Bevacizumab zurückzuführen ist. Es wurde eine geringe Zunahme bei den unerwünschten Ereignissen Diarrhö und Leukopenie beobachtet. Dosisreduktionen von Irinotecan wurden häufiger berichtet für Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten.

Bei Patienten, bei denen unter einer Bevacizumab-Irinotecan-Kombinationstherapie schwere Diarrhö, Leukopenie oder Neutropenie auftreten, sollte die Irinotecan-Dosis wie in Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ beschrieben, angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor. Irinotecan erwies sich bei Kaninchen und Ratten als embryotoxisch, fetotoxisch und teratogen. Aus diesem Grund darf Irinotecan Bendalis während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die Irinotecan Bendalis erhalten, ist zu raten, eine Schwangerschaft zu vermeiden und den behandelnden Arzt umgehend zu informieren, sollte es zur Schwangerschaft kommen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter und auch männliche Patienten müssen während und bis zu mindestens 3 Monate nach der Therapie eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurde ¹⁴C Irinotecan in der Milch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Folglich besteht ein Nebenwirkungspotenzial für gestillte Kinder. Das Stillen muss deshalb 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

Die Patienten sollten vor dem möglichen Auftreten von Schwindel oder Sehstörungen

gewarnt werden, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan auftreten können, und angewiesen werden, beim Auftreten dieser Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt genannten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan.

Es liegen keine Hinweise dafür vor, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab beeinflusst wird oder umgekehrt. Die für die Kombination mit Cetuximab zusätzlich berichteten Nebenwirkungen sind die für Cetuximab erwarteten (wie z. B. akneartiger Hautausschlag mit 88 %). Beachten Sie daher auch die Produktinformationen von Cetuximab.

Über Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab.

Über Nebenwirkungen, welche möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O zurückzuführen sind, wurde von 765 Patienten berichtet, die bei der Monotherapie mit der empfohlenen Dosis von 350 mg/m² behandelt wurden und von 145 Patienten, die mit Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure alle zwei Wochen mit der empfohlenen Dosierung von 180 mg/m² behandelt wurden.

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

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)

Gastrointestinale Beschwerden

Verzögert einsetzende Diarrhö

Diarrhö (bei Auftreten nach mehr als 24 Stunden nach Verabreichung) stellt eine dosisbegrenzende Toxizität von Irinotecan Bendalis dar.

Monotherapie:

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

Kombinationstherapie:

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

Gelegentlich: Fälle von pseudomembranöser Kolitis wurden berichtet, von denen ein Fall bakteriologisch belegt wurde (*Clostridium difficile*).

Übelkeit und Erbrechen

Monotherapie:

Sehr häufig: Übelkeit und Erbrechen waren bei etwa 10 % der Patienten, die mit Antiemetika behandelt wurden, schwerwiegend.

IRINOTECAN BENDALIS 20 mg/ml



Kombinationstherapie:

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

Dehydratation

Häufig: Fälle von Dehydratation in Verbindung mit Diarrhö und/oder Erbrechen.

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

Andere gastrointestinale Beschwerden

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

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

Gelegentlich: Intestinale Obstruktion, Darmverschluss oder gastrointestinale Blutungen. Selten: Colitis, einschließlich Typhlitis, ischämische und ulzerative Colitis sowie intestinale Perforationen.

Fälle von symptomatischer oder asymptomatischer Pankreatitis wurden mit einer Irinotecan-Therapie in Verbindung gebracht. Andere leichte Nebenwirkungen waren Anorexie, Bauchschmerzen und Mucositis.

Störungen des Blutsystems

Neutropenie ist eine dosisbegrenzende toxische Wirkung. Die Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ. Die mediane Zeitspanne bis zum Erreichen des Neutrophilennadirs betrug 8 Tage bei der Mono- und der Kombinationstherapie.

Monotherapie:

Sehr häufig: Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % schwer (Neutrophile < 500 Zellen/ mm^3). Von den auswertbaren Zyklen wiesen 18 % Neutrophilenzahlen unter 1000 Zellen/ mm^3 auf, darunter 7,6 % mit Neutrophilenzahlen < 500 Zellen/ mm^3 . Am Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

Über Anämie wurde bei etwa 58,7 % der Patienten berichtet (8 % mit Hämoglobinwerten < 80 g/l und 0,9 % mit Hämoglobinwerten < 65 g/l).

Häufig: Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 6,2 % der Patienten und bei 1,7 % der Zyklen beobachtet. Infektionen traten bei etwa 10,3 % der Patienten auf (2,5 % der Zyklen). Sie standen bei etwa 5,3 % der Patienten (1,1 % der Zyklen) im Zusammenhang mit schwerer Neutropenie, in 2 Fällen nahmen sie einen tödlichen Ausgang.

Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/ mm^3) wurde bei 7,4 % der Patienten und 1,8 % der Zyklen beobachtet. Dabei wiesen 0,9 % der Patienten in 0,2 % der Zyklen Thrombozytenzahlen ≤ 50.000 Zellen/ mm^3 auf. Fast alle Patienten zeigten am Tag 22 eine Erholung.

Kombinationstherapie:

Sehr häufig: Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % schwer (Neutrophile < 500 Zellen/ mm^3). Von den auswertbaren Zyklen wiesen 67,3 %

Neutrophilenzahlen unter 1000 Zellen/ mm^3 auf, darunter 2,7 % mit Neutrophilenzahlen unter 500 Zellen/ mm^3 .

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

Über Anämie wurde bei etwa 97,2 % der Patienten berichtet (2,1 % mit Hämoglobinwerten < 80 g/l).

Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/ mm^3) wurde bei 32,6 % der Patienten und 21,8 % der Zyklen beobachtet. Es wurden keine schweren Thrombozytopenien (< 50.000 Zellen/ mm^3) beobachtet.

Es wurde über einen Fall peripherer Thrombozytopenie mit Thrombozytenantikörpern berichtet.

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

Infektionen traten bei etwa 2 % der Patienten auf (0,5 % der Zyklen). Sie standen bei etwa 2,1 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) im Zusammenhang mit schwerer Neutropenie, in einem Fall mit tödlichem Ausgang.

Infektionen und Infestationen

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

Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

Akutes cholinerges Syndrom

Häufig: Ein vorübergehendes schweres akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der Patienten in der Monotherapie und bei 1,4 % der Patienten in der Kombinationstherapie beobachtet. Als wesentliche Symptome wurden eine früh einsetzende Diarrhö in Verbindung mit anderen Symptomen wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotension, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörung, Pupillenenge, Tränenfluss und erhöhter Speichelfluss beschrieben. Diese Symptome traten während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion von Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$ auf. Diese Symptome verschwinden nach Verabreichung von Atropin (siehe Abschnitt 4.4).

Asthenie war bei weniger als 10 % der Patienten in der Monotherapie und bei 6,2 % der Patienten in der Kombinationstherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu Irinotecan konnte nicht klar belegt werden.

Fieber ohne Infektionen oder begleitende schwere Neutropenie trat bei 12 % der Patienten in der Monotherapie und bei 6,2 % der Patienten in der Kombinationstherapie auf.

Gelegentlich: Leichte Reaktionen an der Einstichstelle wurden beobachtet.

Funktionsstörungen des Herzens

Selten: Ein Blutdruckanstieg während oder nach der Infusion.

Respiratorische Funktionsstörungen

Gelegentlich: Interstitielle Lungenerkrankungen in Form von Lungeninfiltraten.

Es wurde über früh einsetzende Nebenwirkungen wie Dyspnoe berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Reversible Alopezie.

Gelegentlich: Milde Hautreaktionen.

Störungen des Immunsystems

Gelegentlich: Leichte allergische Reaktionen.

Selten: Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates

Selten: Es wurde über früh einsetzende Nebenwirkungen wie Muskelkontraktionen oder -krämpfe und Parästhesien berichtet.

Laboruntersuchungen

Sehr häufig: Bei der Kombinationstherapie wurden vorübergehende Serumspiegel (Grad 1 und Grad 2) entweder der SGPT, SGOT, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei 15 %, 11 %, 11 % und 10 % der Patienten ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Bei 0 %, 0 %, 0 % und 1 % der Patienten wurde vorübergehend Grad 3 beobachtet. Grad 4 wurde nicht beobachtet.

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

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

Sehr selten: Anstieg der Amylase und/oder Lipase.

Störungen des Nervensystems

Sehr selten: 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 möglicherweise lebensbedrohlich sein können. Die dabei festgestellten signifikantesten Nebenwirkungen waren schwere Neutropenie und Diarrhö. Ein Antidot für Irinotecan ist nicht bekannt. Es sollten maximal unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, um eine Dehydratation infolge einer Diarrhö zu vermeiden oder um infektiöse Komplikationen zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Wirkstoffe

ATC Code: L01XX19

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 aktiver erwies als Irinotecan in gereinigter Topoisomerase I und für mehrere Tumorzelllinien von Mäusen und Menschen auch zytotoxischer ist als Irinotecan. 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 beeinflusst. Irinotecan und SN-38 zeigten zytotoxische Wirkungen gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien.

Weiterhin besitzt Irinotecan eine breite *in vivo* Antitumorstudie gegen Maus-Tumormodelle (PO3 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} aufweisen (Vincristin- und Doxorubicin-resistente P388-Leukämien).

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

Klinische Daten

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

Siehe Tabelle 1

Bei Phase-II-Studien, durchgeführt mit 455 Patienten, die alle 3 Wochen behandelt wurden, war die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten 30 % und die mittlere Überlebenszeit betrug 9 Monate. Die Zeit bis zur Progression der Erkrankung betrug im Mittel 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 als intravenöse Infusion über 90 Minuten behandelt wurden. Die Behandlung erfolgte über vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause. In diesen Studien betrug die Zeit bis zur Progression der Erkrankung im Mittel 17 Wochen und die mittlere Überlebenszeit 10 Monate. Beim Vergleich des wöchentlichen Dosierungsregimes, bei dem 193 Patienten mit einer Eingangsdosierung von 125 mg/m² behandelt wurden und dem 3-wöchentlichen Dosierungsregime, wurde ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil beobachtet. Der mittlere Zeitpunkt bis zum

Tabelle 1

	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 signifikante Differenz

Auftreten des ersten flüssigen Stuhls betrug 11 Tage.

Bei der Kombinationstherapie: Es wurde eine Phase-III-Studie mit 385 nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Krebs durchgeführt. Die Patienten wurden entweder mit dem 2-wöchentlichen oder dem wöchentlichen Dosierungsregime behandelt (siehe Abschnitt 4.2). Am Tag 1 des 2-wöchentlichen Regimes wird Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O mit 180 mg/m² verabreicht. Dieser Gabe folgt eine Infusion mit Folinsäure (200 mg/m² als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und mit 5-Fluorouracil (400 mg/m² als intravenöser Bolus, gefolgt von 600 mg/m² als intravenöse Infusion über 22 Stunden). Am zweiten Tag wird die Gabe von Folinsäure und 5-Fluorouracil in derselben Dosierung wiederholt. Bei dem wöchentlichen Regime werden 80 mg/m² Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O verabreicht, es folgt eine Infusion mit Folinsäure (500 mg/m² als intravenöse Infusion über zwei Stunden) und danach 5-Fluorouracil (2300 mg/m² als intravenöse Infusion über 24 Stunden) über 6 Wochen.

Die Wirksamkeit von Irinotecan Bendalis wurde bei 198 behandelten Patienten der Kombinationsstudie mit den oben beschriebenen zwei Dosierungsregimen ermittelt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

Im wöchentlichen Dosierungsregime trat schwere Diarrhö bei 44,4 % der Patienten in der Irinotecan-Kombinationsgruppe und bei 25,6 % in der 5FU/FA-Behandlungsgruppe auf. Schwere Neutropenie (Neutrophile <500 Zellen/mm³) trat bei 5,8 % der Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5FU/FA, und bei 2,4 % der Patienten, die mit 5FU/FA allein behandelt wurden, auf. Zusätzlich war die mittlere Zeit bis zu einer definitiven Verschlechterung des Performance Status in der Irinotecan-Kombinationsgruppe signifikant länger als in der 5FU/FA-Behandlungsgruppe (p = 0,046).

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens ermittelt. Eine definitive Verschlechterung trat in den Irinotecan-Behandlungsgruppen durchweg später ein. Die Entwicklung des Global health status/ QoL scale (QL) (= Allgemeiner Gesund-

heitsstatus) verlief in der Irinotecan-Kombinationsgruppe leicht besser. Obwohl nicht signifikant, zeigt dies eine Wirksamkeit der Irinotecan-Kombinationstherapie ohne Auswirkung auf Lebensqualität.

Kombination mit Cetuximab:

Die Wirksamkeit einer Kombination von Cetuximab mit Irinotecan wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Die Kombinationsbehandlung erhielten insgesamt 356 Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasierendem Kolorektalkarzinom, bei denen eine Irinotecan-haltige Chemotherapie zuletzt nicht mehr wirksam war, und die einen Karnofsky Performance Status von mindestens 60 aufwiesen (die Mehrzahl der Patienten zeigte allerdings einen Karnofsky Performance Status ≥80). EMR 62 202-007: In dieser randomisierten Studie wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecan (n = 218) mit der Cetuximab-Monotherapie (n = 111) verglichen.

IMCL CP02-9923: In dieser offen durchgeführten einarmigen Studie wurde die Kombinationsstherapie an 138 Patienten untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3 auf Seite 6 zusammengefasst.

Die Kombination aus Cetuximab und Irinotecan erwies sich bei der objektiven Ansprech- bzw. Remissionsrate (ORR) sowie bei der Disease Control Rate (DCR) und der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) gegenüber der Cetuximab-Monotherapie als überlegen. In der randomisierten Studie wurde kein Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen (Hazard Ratio 0,91, p = 0,48).

Kombination mit Bevacizumab:

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten klinischen Phase-III-Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit IFL als First-Line-Behandlung von metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom untersucht (Studie AVF2107g).

Die Zugabe von Bevacizumab zur Kombination von Irinotecan/5FU/FA resultierte in einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der klinische Nutzen, anhand der Gesamtüberlebenszeit beurteilt, wurde in allen zuvor festgelegten

IRINOTECAN BENDALIS 20 mg/ml



Tabelle 2

	Kombinationsregime (n = 198)		Wöchentlich (n = 50)		Alle zwei Wochen (n = 148)	
	Irinotecan Bendalis + 5FU/FS	5FU/FS	Irinotecan Bendalis + 5FU/FS	5FU/FS	Irinotecan Bendalis + 5FU/FS	5FU/FS
Responsrate (%)	40.8*	23.1*	51.2*	28.6*	37.5*	21.6*
p-Werte	p < 0.001		p = 0.045		p = 0.005	
Mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Monate)	6.7	4.4	7.2	6.5	6.5	3.7
p-Werte	p < 0.001		NS		p = 0.001	
Mittlere Responsdauer (Monate)	9.3	8.8	8.9	6.7	9.3	9.5
p-Werte	NS		p = 0.043		NS	
Mittlere Respons- und Stabilisationsdauer (Monate)	8.6	6.2	8.3	6.7	8.5	5.6
p-Werte	p < 0.001		NS		p = 0.003	
Mittlere Zeit bis zum Versagen der Be- handlung (Monate)	5.3	3.8	5.4	5.0	5.1	3.0
p-Werte	p = 0.0014		NS		p < 0.001	
Mittlere Gesamtüber- lebenszeit (Monate)	16.8	14.0	19.2	14.1	15.6	13.0
p-Werte	p = 0.028		NS		p = 0.041	

5FU: 5-Fluorouracil

FS: Folsäure

NS: Nicht signifikant

*: Gemäß Analyse der per-Protokoll-Population

Tabelle 3

Studie	N	ORR		DCR		PFS (Monate)		OS (Monate)	
		n (%)	95 % KI	n (%)	95 % KI	Me- dian	95 % KI	Me- dian	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 mind. 6 Wochen), ORR = objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate (Patienten mit Voll- oder Teilremission), OS = Overall Survival Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit.

Patienten-Untergruppen beobachtet, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisierung des Primärtumors, Anzahl betroffener Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren. Siehe auch Bevacizumab-Fachinformation. Die Wirksamkeitsergebnisse für Studie AVF2107g sind in Tabelle 4 auf Seite 7 zusammengefasst.

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Daten

Die Intensität der bei Irinotecan hauptsächlich beobachteten Toxizitätserscheinungen (z. B. Leuko-/Neutropenie und Diarrhö) steht im Zusammenhang mit der Exposition (AUC) gegenüber Muttersubstanz und Me-

tabolit SN-38. Es wurden signifikante Korrelationen zwischen der Intensität der Hämatotoxizität (Abnahme der Leukozyten und Neutrophilen zum Zeitpunkt des Nadir) oder des Schweregrades der Diarrhö und zwischen den AUC-Spiegeln von Irinotecan als auch von dessen 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 als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht wurden, zeigte Irinotecan ein zwei- oder dreiphasiges Eliminationsprofil. Der Mittelwert der 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, 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 Plasmakonzentrationen von Irinotecan und SN-38 7,7 µg/ml bzw. 56 ng/ml und die mittleren AUC-Werte 34 µgh/ml bzw. 451 ngh/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 mit 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 (CPT-11) und SN-38 proportional mit der verabreichten 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 Dosis unverändert ausgeschieden werden, wobei 33 % in den Faeces, hauptsächlich aus der Galle stammend, und 22 % im Urin gefunden werden.

Auf zwei Abbauwegen werden jeweils 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 Elimination ausgeschieden (weniger als 0,5 % der Irinotecan-Dosis). Das SN-38-Glukuronid wird wahrscheinlich im Darm anschließend hydrolysiert.
- Oxidativer Abbau durch Cytochrom P450 3A unter Öffnung des äußeren Piperidin-Rings, wodurch APC (ein Glutaminsäurederivat) und NPC (ein primäres Aminderivat) entsteht (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

Tabelle 4

	AVF2107g	
	Studienarm 1 Irinotecan/5FU/FA Placebo	Studienarm 2 Irinotecan/5FU/FA Avastin ^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		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
25 – 75 Perzentile (Monate)	4.7 – 11.8	6.7 – 15.0

^a 5 mg/kg alle zwei Wochen^b Relativ zum Kontrollarm

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 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. Alopezie 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 (zur Einstellung des pH-Wertes auf 3,5)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Irinotecan Bendalis darf nicht mit anderen Arzneimitteln außer den in Abschnitt 6.6 ge-

nannten gemischt werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre

Nach Anbruch

Die Inhalt der Durchstechflasche muss unmittelbar nach Anbruch verbraucht werden.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Anwendungsstabilität des Arzneimittels nach Verdünnung mit den empfohlenen Lösungsmitteln für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 6.6) wurde über 24 Stunden bei 30 °C und über 48 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus, muss das Produkt unmittelbar nach Verdünnung verwendet werden, auch wenn Öffnungs- und Verdünnungsmethode das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination ausschließen. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht einfrieren.

Lagerbedingungen nach Rekonstitution siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Braunglas (Typ I) mit Brombutylgummiverschluss und Metallkappe (Aluminium) mit Polypropylenschei-

be. Die Durchstechflasche ist mit oder ohne Schutzhülle verpackt.

Packungsgrößen

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Wie alle antineoplastischen Wirkstoffe muss auch Irinotecan Bendalis mit Vorsicht gehandhabt werden. Die Verdünnung muss unter sterilen Bedingungen durch geschultes Personal an einem speziell dafür vorgesehenen Platz erfolgen. Es müssen Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Kontakt mit Haut und Schleimhäuten getroffen werden.

Zubereitung der Infusionslösung

Irinotecan Bendalis Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur intravenösen Infusion vorgesehen, nachdem es mit den empfohlenen Lösungsmitteln verdünnt wurde: Entweder 0,9 % Natriumchloridlösung zur Infusion oder 5 % Glucoselösung zur Infusion. Die benötigte Menge Irinotecan Bendalis 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 Infusionslösung muss durch manuelles Drehen gründlich gemischt werden.

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

Vorsichtsmaßnahmen bei Herstellung von Irinotecan Bendalis Infusionslösung

- Es sollten ein Schutzraum und Schutzhandschuhe verwendet und ein Schutzkittel 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 lokalen Richtlinien zur Handhabung von GEFÄHRSTOFFEN.
- Im Falle eines Verschüttens sind untenstehende Anweisungen zu befolgen:
 - es ist Schutzkleidung zu tragen
 - zerbrochenes Glas muss in einem ABFALLBEHÄLTER FÜR GEFÄHRSTOFFE gesammelt werden
 - kontaminierte Oberflächen müssen mit reichlich kaltem Wasser gründlich gereinigt werden
 - die gereinigten Oberflächen müssen anschließend gründlich abgetrocknet werden und das hierzu verwendete Material muss als GEFÄHRSTOFFABFALL entsorgt werden.
- Sollte Irinotecan Bendalis mit der Haut in Kontakt kommen, sofort mit viel fließendem Wasser und anschließend mit Wasser und Seife abwaschen. Im Falle eines Kontaktes mit den Schleimhäuten sofort

IRINOTECAN BENDALIS 20 mg/ml



gründlich mit Wasser abwaschen. Wenn Sie irgendwelche Beschwerden haben, suchen Sie einen Arzt auf.

5. Sollte Irinotecan Bendalis 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 oder die auf andere Weise mit Irinotecan in Kontakt gekommen sind, sollten den üblichen Standards für zytostatische Wirkstoffe entsprechend entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching

8. ZULASSUNGSNUMMER

78592.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

01.09.2011

10. STAND DER INFORMATION

September 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin