

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irinotecan Kabi 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Das Konzentrat enthält 20 mg/ml Irinotecanhydrochlorid $3\text{H}_2\text{O}$ (entsprechend 17,33 mg/ml Irinotecan). Eine Durchstechflasche Irinotecan Kabi enthält 40 mg, 100 mg, 300 mg oder 500 mg Irinotecanhydrochlorid $3\text{H}_2\text{O}$.

Sonstiger Bestandteil:
45 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420) pro ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Das Konzentrat ist eine hellgelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Irinotecan Kabi ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom:

- in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie einer fortgeschrittenen Erkrankung,
- als Monotherapie bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem etablierten 5-Fluorouracil-haltigen Regime nicht angesprochen haben.
- Irinotecan ist in Kombination mit Cetuximab angezeigt zur Behandlung von Patienten mit epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-exprimierendem metastasiertem kolorektalen Karzinom mit KRAS Wildtyp, deren metastasierte Erkrankung nicht vorbehandelt ist oder nach Versagen einer Irinotecan-haltigen zytotoxischen Therapie (bitte siehe 5.1).

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

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

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Nur für Erwachsene. Irinotecan Kabi Infusionslösung wird nach der Verdünnung in eine periphere oder zentrale Vene infundiert.

Empfohlene Dosierung

In der Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten)

Die empfohlene Dosierung von Irinotecan Kabi beträgt 350 mg/m², verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 90 Minuten alle drei Wochen (siehe unten „Art der Anwendung“ und Abschnitte 4.4 und 6.6).

In der Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten)

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

– Irinotecan plus 5-FU/FA im zweiwöchentlichen Schema

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

Irinotecan Kabi und Cetuximab

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

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

Irinotecan Kabi und Bevacizumab

Zur Dosierung und Art der Verabreichung von Bevacizumab wird auf die Zusammenfassung der Merkmale dieses Arzneimittels verwiesen.

Irinotecan Kabi und Capecitabin

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

Dosisanpassungen

Irinotecan Kabi darf erst nach angemessener Erholung von allen Nebenwirkungen auf Grad 0 oder 1 der Allgemeinen Toxizitätskriterien des NCI (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) und nach vollständigem Abklingen einer behandlungsbedingten Diarrhö verabreicht werden.

Zu Beginn einer nachfolgenden Infusionsbehandlung muss die Dosierung von Irinotecan Kabi – und gegebenenfalls von 5FU – dem höchsten Grad bei der vorausgegangenen Infusion beobachteter Nebenwirkungen entsprechend verringert werden. Die Behandlung muss um 1 bis 2 Wochen verschoben werden, um die Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Bei Auftreten der folgenden Nebenwirkungen ist eine Dosisreduktion von 15 bis 20 % für Irinotecan Kabi und/oder gegebenenfalls 5FU erforderlich:

- 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).

Für Dosisanpassungen von Bevacizumab, wenn in Kombination mit Irinotecan/5FU/FA verabreicht, wird auf die Zusammenfassung der Merkmale von Bevacizumab verwiesen.

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

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Irinotecan Kabi sollte fortgesetzt werden, bis eine objektive Progression der Erkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftreten.

Besondere Patientengruppen**Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion**

In Monotherapie: Die Anfangsdosis von Irinotecan richtet sich bei Patienten mit einem Performance Status ≤ 2 nach dem Bilirubin Spiegel im Blut (bis zum 3fachen des oberen Normalwerts [ULN]). Bei Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit von mehr als 50 % ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2) und daher das Risiko auf Hämatotoxizität erhöht.

Daher ist bei dieser Patientengruppe eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchzuführen.

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

Zu Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion, die mit Irinotecan in Kombinationstherapie behandelt wurden, liegen keine Daten vor.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

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

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Studien bei älteren Patienten durchgeführt. Aufgrund des häufigeren Vorkommens reduzierter biologischer Funktionen muss die Dosis in dieser Population jedoch sorgfältig bestimmt werden. Diese Population erfordert intensivere Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Irinotecan sollte bei Kindern nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Irinotecan ist zytotoxisch. Zu Informationen bezüglich Verdünnung sowie besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Irinotecan Kabi 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fresenius Kabi

Irinotecan darf nicht als intravenöse Bolusinjektion oder als intravenöse Infusion von weniger als 30 Minuten oder mehr als 90 Minuten Dauer verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Chronische entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O oder einen der sonstigen Bestandteile von Irinotecan Kabi in der Vorgeschichte.
- Stillen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
- Bilirubinwerte über dem 3-fachen des ULN (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
- Schwere Knochenmarkdepression.
- WHO-Performance-Status >2.
- Gleichzeitige Anwendung von Präparaten mit Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5).
- Zu zusätzlichen Gegenanzeigen von Bevacizumab wird auf die Produktinformation dieses Arzneimittels verwiesen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Irinotecan Kabi ist auf 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.

Angesichts der Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen wird Irinotecan Kabi nur in den folgenden Fällen verschrieben, nachdem die erwarteten Vorteile gegenüber den möglichen therapeutischen Risiken abgewogen wurden:

- Patienten mit einem Risikofaktor, insbesondere jene mit einem WHO-Performance-Status = 2.
- In den sehr seltenen Fällen, in denen es unwahrscheinlich ist, dass die Patienten die Empfehlungen zur Behandlung der Nebenwirkungen einhalten (Notwendigkeit einer sofortigen und anhaltenden antidiarrhöischen Behandlung in Kombination mit hoher Flüssigkeitsaufnahme bei Eintritt der verzögerten Diarrhö). Für solche Patienten wird strenge Überwachung im Krankenhaus empfohlen.

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

Verzögert einsetzende Diarrhö:

Die Patienten müssen über das Risiko einer verzögert einsetzenden Diarrhö in Kenntnis gesetzt werden, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan Kabi

und jederzeit vor dem nächsten Behandlungszyklus auftreten kann.

In der Monotherapie war die mittlere Zeit bis zum Eintritt des ersten wässrigen Stuhls Tag 5 nach der Infusion von Irinotecan Kabi. Die Patienten müssen ihren Arzt schnell darüber informieren und sofort mit der entsprechenden Therapie beginnen.

Patienten mit erhöhtem Diarrhörisiko sind jene, die vorhergehend eine Bestrahlung des Bauch-/Beckenraums erhalten haben, jene mit einer Hyperleukozytose vor Behandlungsbeginn, Patienten mit Performance Status ≥ 2 und Frauen. Wenn die Diarrhö nicht ordnungsgemäß behandelt wird, kann sie lebensbedrohlich sein, insbesondere wenn der Patient zugleich neutropenisch ist.

Sobald der erste wässrige Stuhl auftritt, sollte der Patient mit dem Trinken großer Mengen elektrolythaltiger Getränke beginnen und eine geeignete antidiarrhöische Behandlung muss sofort eingeleitet werden. Diese antidiarrhöische Behandlung wird durch die Abteilung, in der Irinotecan Kabi verabreicht wurde, verordnet. Die Patienten sollten sich die verordneten Arzneimittel direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus besorgen, damit sie die Diarrhö behandeln können, sobald diese beginnt. Außerdem müssen sie ihren Arzt oder die Abteilung, die Irinotecan Kabi verabreicht, informieren, wenn eine Diarrhö auftritt.

Die gegenwärtig empfohlene antidiarrhöische Behandlung besteht aus hohen Dosen Loperamid (4 mg bei der ersten Einnahme und danach 2 mg alle 2 Stunden). Diese Therapie muss für 12 Stunden nach dem letzten wässrigen Stuhl fortgesetzt und darf nicht abgeändert werden.

Aufgrund des Risikos eines paralytischen Ileus darf Loperamid in diesen Dosen auf keinen Fall länger als 48 Stunden hintereinander verabreicht werden, jedoch auch nicht weniger als 12 Stunden.

Zusätzlich zur antidiarrhöischen Behandlung muss prophylaktisch ein Breitbandantibiotikum gegeben werden, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl $< 500/\text{mm}^3$) verbunden ist.

Zusätzlich zur Antibiotikabehandlung wird in den folgenden Fällen eine Krankenhausaufnahme zur Behandlung der Diarrhö empfohlen:

- Diarrhö verbunden mit Fieber;
- schwere Diarrhö (die eine intravenöse Hydratation erfordert);
- Diarrhö, die mehr als 48 Stunden nach Einleitung der hoch dosierten Loperamidbehandlung fortbesteht.

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

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

Hämatologie

Während der Behandlung mit Irinotecan Kabi werden wöchentliche Kontrollen des kompletten Blutbildes empfohlen. Patienten

müssen sich des Risikos auf Neutropenie und der Bedeutung von Fieber bewusst sein. Eine febrile Neutropenie (Temperatur $> 38^\circ\text{C}$ und Neutrophilenzahl $\leq 1.000/\text{mm}^3$) muss dringend im Krankenhaus mit intravenös verabreichten Breitbandantibiotika behandelt werden.

Bei Patienten mit schweren hämatologischen Ereignissen wird für nachfolgende Verabreichungen eine Dosissenkung empfohlen (siehe 4.2).

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen und hämatologische Toxizität bei Patienten mit schwerer Diarrhö. Deshalb ist bei diesen Patienten die Erstellung eines großen Blutbildes angezeigt.

Leberfunktionsstörungen

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

Aufgrund der Verminderung der Irinotecan-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) und folglich eines erhöhten Hämatotoxizitätsrisikos ist bei Patienten mit einem Bilirubinspiegel zwischen dem 1,5- und 3fachen des ULN wöchentlich das große Blutbild zu überwachen. Irinotecan darf nicht an Patienten mit einem Bilirubin von mehr als dem 3fachen des ULN verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Übelkeit und Erbrechen

Vor jeder Behandlung mit Irinotecan Kabi wird eine prophylaktische Behandlung mit Antiemetika empfohlen. Übelkeit und Erbrechen wurden häufig berichtet. Patienten mit Erbrechen verbunden mit verzögert einsetzender Diarrhö müssen so schnell wie möglich zur Behandlung in ein Krankenhaus eingewiesen werden.

Akutes cholinerges Syndrom

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom eintritt (definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Tränenfluss, Miosis und Salivation), muss Atropinsulfat (250 Mikrogramm subkutan) verabreicht werden, sofern nicht klinisch kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Asthma ist Vorsicht geboten. Bei Patienten, bei denen ein akutes und schweres cholinerges Syndrom aufgetreten ist, wird bei nachfolgenden Dosen von Irinotecan Kabi die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat empfohlen.

Erkrankungen der Atemwege

Eine interstitielle Lungenerkrankung, die sich in Form von Lungeninfiltraten darstellt, tritt während der Behandlung mit Irinotecan gelegentlich auf. Eine interstitielle Lungenerkrankung kann letal sein. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung pneumotoxischer Arzneimittel, Strahlentherapie und koloniestimulierende Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während der Behandlung mit Irinotecan genau auf respiratorische Symptome überwacht werden.

Ältere Patienten

Aufgrund der bei älteren Patienten höheren Frequenz eingeschränkter biologischer Funktionen, insbesondere der Leberfunk-

tion, muss die Auswahl der Dosis von Irinotecan Kabi in dieser Population mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Darmverschluss

Bis zur Beseitigung des Darmverschlusses dürfen diese Patienten nicht mit Irinotecan Kabi behandelt werden (siehe 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In dieser Population wurden keine Studien durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2).

Patienten mit verminderter Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase-(UGT)-Aktivität

Ein Stoffwechselweg, um den aktiven Irinotecan-Metaboliten SN-38 zu inaktivieren, ist die Glucuronidierung zum inaktiven SN-38-Glucuronid (SN-38G) durch das Enzym Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT 1A1). Die UGT 1A1-Aktivität ist bei Individuen mit UGT 1A1*28-Polymorphismus oder kongenitalem UGT 1A1-Mangel (Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1 7 und Typ 2) vermindert. Daten aus einer Metaanalyse deuten darauf hin, dass Individuen, die homozygot für das UGT 1A1*28-Allel sind, nach Verabreichung mittlerer oder hoher Dosen (> 150 mg/m²) Irinotecan ein erhöhtes Risiko für eine hämatologische Toxizität (Grad III–IV) haben. Ein Zusammenhang zwischen dem UGT 1A1-Genotyp und dem Auftreten von durch Irinotecan induzierter Diarrhö kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn Irinotecan 20 mg/ml an Patienten, von denen bekannt ist, dass sie homozygot für den UGT 1A1*28-Polymorphismus sind, verabreicht wird, sollte die übliche Anfangsdosis angewendet werden. Basierend auf dem Zusammenhang zwischen Genotyp und hämatologischer Toxizität sollten Individuen, von denen bekannt ist, dass sie homozygot für UGT 1A1*28 sind, jedoch intensiv in Hinblick auf hämatologische Toxizität überwacht werden. Falls während einer vorangegangenen Behandlung nicht akzeptable hämatologische Toxizität aufgetreten ist, kann eine reduzierte Dosis bei diesen Patienten in Erwägung gezogen werden. Konkrete Angaben zur Dosisreduktion liegen für diese Patientengruppe nicht vor und nachfolgende Dosisanpassungen basierend auf der individuellen Verträglichkeit des Patienten gegenüber der Behandlung sollten in Erwägung gezogen werden.

Sonstiges

Da dieses Arzneimittel Sorbitol enthält, ist es bei erblicher Fructoseintoleranz nicht geeignet.

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

Während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach Therapieende müssen Maßnahmen zur Kontrazeption ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit einem starken Inhibitor (z. B. Ketoconazol) oder Induktoren (z. B. Rifampicin,

Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) von CYP3A4 kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und neuromuskulär blockierenden Substanzen kann nicht ausgeschlossen werden. Da Irinotecan eine Anticholinesterase-Aktivität aufweist, können Arzneimittel mit Anticholinesterase-Aktivität die neuromuskulär blockierenden Wirkungen von Suxamethonium verlängern und die neuromuskuläre Blockade nichtdepolarisierender Arzneimittel kann antagonisiert werden.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A-induzierenden Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin) zu eingeschränkter Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid und eingeschränkter pharmakodynamischer Wirkung führt.

Die Wirkung solcher Antikonvulsiva zeigt 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 können eine verstärkte Glucuronidierung und eine verstärkte biliäre Ausscheidung eine Rolle bei der Verminderung der Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten spielen.

Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol verglichen mit Irinotecan allein zu einer Verringerung der AUC von APC um 87 % und zu einer Steigerung der AUC von SN-38 um 109 % führte.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die zugleich Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen die Metabolisierung durch Cytochrom-P450-3A4 hemmen (z. B. Ketoconazol) oder induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin). Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit einem Inhibitor/Induktor dieses Abbauges kann die Metabolisierung von Irinotecan verändern und ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

In einer Studie waren die Irinotecankonzentrationen ähnlich bei Patienten, die Irinotecan/5FU/FA allein und in Kombination mit Bevacizumab erhielten. Die Konzentrationen von SN-38, des aktiven Metaboliten von Irinotecan, wurden in einer Untergruppe

von Patienten (etwa 30 pro Behandlungs-arm) analysiert. Die Konzentrationen von SN-38 waren bei Patienten, die Irinotecan/5FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten, durchschnittlich 33 % höher als bei Patienten, die Irinotecan/5FU/FA allein erhielten. Aufgrund einer hohen Inter-Patienten-Variabilität und begrenzter Stichproben ist ungewiss, ob der beobachtete Anstieg der SN-38-Werte auf Bevacizumab zurückzuführen war. Es gab einen geringfügigen Anstieg bei den Nebenwirkungen Diarrhö und Leukopenie. Für Patienten, die Irinotecan/5FU/FA in Kombination mit Bevacizumab bekamen, wurden mehr Dosissenkungen von Irinotecan berichtet.

Bei Patienten, die unter der Kombination von Bevacizumab und Irinotecan schwere Diarrhö, Leukopenie oder Neutropenie entwickeln, muss die Irinotecandosis angepasst werden, wie in Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung beschrieben.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor. Irinotecan hat sich bei Kaninchen und Ratten als embryotoxisch, fetotoxisch und teratogen erwiesen (siehe Abschnitt 5.3). Irinotecan darf daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. In jedem Einzelfall müssen die erwarteten Vorteile der Behandlung gegen das potenzielle Risiko für den Embryo/Fetus abgewogen werden.

Gebärfähige Frauen/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter, die Irinotecan bekommen, muss geraten werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden und den behandelnden Arzt sofort zu informieren, sollte dennoch eine Schwangerschaft eintreten. Frauen im gebärfähigen Alter und auch männliche Patienten müssen während der Behandlung mit Irinotecan und bis zu 3 Monate nach Behandlungsende Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Stillzeit

Man weiß nicht, ob Irinotecan in die Muttermilch ausgeschieden wird. ¹⁴C-Irinotecan wurde in der Milch stillender Ratten festgestellt. Während der Behandlung mit Irinotecan muss das Stillen aufgrund der möglichen schädlichen Wirkungen auf Säuglinge unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Die Patienten müssen vor der Möglichkeit von Schwindelgefühl oder Sehstörungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan Kabi auftreten können, gewarnt werden und angewiesen werden, beim Auftreten dieser Symptome keine Fahrzeuge zu lenken oder keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätz-

Irinotecan Kabi 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fresenius Kabi

lich berichteten Nebenwirkungen waren die für Cetuximab erwarteten (wie akneähnlicher Hautausschlag 88 %). Für Informationen zu Nebenwirkungen von Irinotecan in Kombination mit Cetuximab wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verwiesen.

Bei mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan behandelten Patienten berichtete Nebenwirkungen schließen, zusätzlich zu den unter einer Capecitabin-Monotherapie oder verglichen mit einer Capecitabin-Monotherapie mit größerer Häufigkeit gesehene, ein: **Sehr häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade:** Thrombose/Embolie; **Häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade:** Überempfindlichkeitsreaktion, kardiale Ischämie/Herzinfarkt; **Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4:** febrile Neutropenie. Zur vollständigen Informationen über die Nebenwirkungen von Capecitabin informieren Sie sich bitte in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Capecitabin.

Bei mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab behandelten Patienten berichtete Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 schließen, zusätzlich zu den unter einer Capecitabin-Monotherapie oder verglichen mit einer Capecitabin-Monotherapie mit größerer Häufigkeit, ein: **Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4:** Neutropenie, Thrombose/Embolie, Hypertonie und kardiale Ischämie/Herzinfarkt. Zur vollständigen Informationen über die Nebenwirkungen von Capecitabin und Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Capecitabin und Bevacizumab.

Für Informationen zu Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Bevacizumab verwiesen.

Die folgenden Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Verabreichung von Irinotecan zusammenhängen, stammen von 765 Patienten bei einer empfohlenen Dosierung von 350 mg/m² als Monotherapie und von 145 Patienten, die Irinotecan als Kombinationstherapie mit 5FU/FA, im Behandlungsschema „alle zwei Wochen“ mit einer empfohlenen Dosierung von 180 mg/m² behandelt wurden.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind frühe und verzögerte Diarrhö, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Alopezie und Fieber ohne Vorliegen einer Infektion.

Dosislimitierende Toxizitäten und schwerwiegende Nebenwirkungen, die sofortige ärztliche Hilfe erfordern, sind frühe und verzögerte Diarrhö, welche schwerwiegend und therapierefraktär sein kann, Neutropenie, Übelkeit und/oder Erbrechen und Atemschwierigkeiten.

Häufigkeitsangaben: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Verzögert einsetzende Diarrhö

Diarrhö (die mehr als 24 Stunden nach Verabreichung auftritt) ist eine Dosis begrenzende toxische Wirkung von Irinotecan.

Während einer Monotherapie

Sehr häufig: Eine schwere Diarrhö tritt bei 20 % der Patienten, die die Empfehlungen zur Diarrhöbehandlung befolgten, auf. Eine schwere Diarrhö wird in 14 % der evaluierten Zyklen beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des ersten wässrigen Stuhls war Tag 5 nach der Irinotecaninfusion.

Während einer Kombinationstherapie

Sehr häufig: Eine schwere Diarrhö tritt bei 13,1 % der Patienten, die die Empfehlungen zur Diarrhöbehandlung befolgten, auf. Eine schwere Diarrhö wird in 3,9 % der evaluierten Zyklen beobachtet.

Gelegentlich: Es wurden Fälle pseudomembranöser Kolitis berichtet, von denen einer bakteriologisch nachgewiesen wurde (*Clostridium difficile*).

Übelkeit und Erbrechen

Während einer Monotherapie

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

Während einer Kombinationstherapie

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

Dehydratation

Häufig: Episoden von Dehydratation, im Allgemeinen verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen, wurden berichtet.

Gelegentlich: Fälle von Nierenfunktionsstörung, Hypotonie oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten beobachtet, bei denen es verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen, zu Episoden von Dehydratation kam.

Sonstige Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation im Zusammenhang mit Irinotecan und/oder Loperamid wurde beobachtet:

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

Gelegentlich: Fälle von intestinaler Obstruktion, Ileus oder gastrointestinalen Blutungen. Selten: Fälle von Kolitis, einschließlich Typhilitis, ischämischer und ulzerativer Kolitis und Darmperforation.

Fälle symptomatischer oder asymptomatischer Pankreatitis wurden mit einer Irinotecantherapie in Verbindung gebracht.

Weitere leichte Wirkungen schließen Anorexie, Bauchschmerzen und Mucositis ein.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie ist eine Dosis begrenzende toxische Wirkung.

Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ; die mediane Dauer bis zum Nadir betrug 8 Tage, sowohl bei Mono- als auch bei Kombinationstherapie.

Während einer Monotherapie

Sehr häufig: Neutropenie trat bei 78,7 % der Patienten auf und war bei 22,6 % schwer

(Neutrophilenzahl < 500/mm³). Von den evaluierten Zyklen zeigten 18 % eine Neutrophilenzahl unter 1.000 Zellen/mm³, einschließlich 7,6 % mit einer Zahl unter 500 Zellen/mm³. Eine vollständige Erholung war im Allgemeinen bis Tag 22 erreicht.

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

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

Häufig: Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 6,2 % der Patienten (1,7 % der Zyklen) berichtet.

Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm³) trat bei 7,4 % der Patienten und in 1,8 % der Zyklen auf (0,9 % mit Thrombozytenzahl ≤ 50.000 Zellen/mm³ und 0,2 % der Zyklen). Fast alle Patienten zeigten eine Erholung bis Tag 22.

Während einer Kombinationstherapie

Sehr häufig: Neutropenie trat bei 82,5 % der Patienten auf und war bei 9,8 % schwer (Neutrophilenzahl < 500/mm³). Von den evaluierten Zyklen zeigten 67,3 % eine Neutrophilenzahl unter 1.000/mm³, einschließlich 2,7 % mit einer Zahl unter 500 pro mm³. Eine vollständige Erholung war im Allgemeinen innerhalb von 7–8 Tagen erreicht.

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

Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm³) trat bei 32,6 % der Patienten und in 21,8 % der Zyklen auf.

Schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Zellen/mm³) trat nicht auf.

Sehr selten: Ein Fall einer peripheren Thrombozytopenie mit Thrombozytenantikörpern wurde nach dem Inverkehrbringen berichtet.

Häufig: Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 3,4 % der Patienten (0,9 % der Zyklen) berichtet. Episoden mit Infektionen traten bei etwa 2 % der Patienten auf (0,5 % der Zyklen) und waren bei etwa 2,1 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) mit schwerer Neutropenie verbunden, was in einem Fall zum Tod führte.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Fälle von Nierenfunktionsstörungen, Hypotonie oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten mit Sepsis beobachtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Akutes cholinerges Syndrom

Häufig: Ein schweres vorübergehendes akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der mit einer Monotherapie behandelten Patienten und bei 1,4 % der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten beobachtet. Die wichtigsten Symptome waren früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Symptome wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotonie, Vasodila-

tation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindelgefühl, Sehstörungen, Miosis, Tränenfluss und vermehrter Speichelfluss, die während der Verabreichung oder innerhalb von 24 Stunden nach der Irinotecaninfusion auftraten.

Diese Symptome klingen nach Verabreichung von Atropin ab (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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

Eine Asthenie war bei weniger als 10 % der mit einer Monotherapie behandelten Patienten und bei 6,2 % der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten schwer. Der kausale Zusammenhang mit Irinotecan konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden.

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

Gelegentlich: Leichte Reaktionen am Verabreichungsort wurden berichtet.

Herzerkrankungen

Selten: Hypertonie während oder nach der Verabreichung.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Interstitielle Lungenerkrankung in Form von Lungeninfiltraten.

Früh einsetzende Wirkungen wie Dyspnoe wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Reversible Alopezie.

Gelegentlich: Leichte Hautreaktionen.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: leichte allergische Reaktionen.

Selten: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Früh einsetzende Wirkungen wie Muskelkontraktionen oder -krämpfe und Parästhesien wurden berichtet.

Untersuchungen

Häufig: Während einer Monotherapie wurden vorübergehende leichte bis mäßig starke Anstiege der Serumwerte von Transaminasen, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin bei 9,2 %, 8,1 % bzw. 1,8 % der Patienten bei Abwesenheit progressiver Lebermetastasen beobachtet.

Ein vorübergehender leichter bis mäßig starker Anstieg der Serumwerte von Kreatinin wurde bei 7,3 % der Patienten beobachtet. Sehr häufig: Während einer Kombinationstherapie wurde ein vorübergehender Anstieg (Grad 1 und 2) der Serumwerte von SGPT (ALT), SGOT (AST), alkalischer Phosphatase und Bilirubin bei 15 %, 11 %, 11 % bzw. 10 % der Patienten bei Abwesenheit progressiver Lebermetastasen beobachtet. Grad 3 wurde vorübergehend bei 0 %, 0 %, 0 % bzw. 1 % der Patienten beobachtet. Grad 4 wurde nicht beobachtet.

Selten: Hypokaliämie und Hyponatriämie, meist in Verbindung mit Diarrhö und Erbrechen, wurden berichtet.

Sehr selten: Erhöhung von Amylase und/oder Lipase.

Erkrankungen des Nervensystems

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

4.9 Überdosierung

Es gab Berichte von Überdosierung mit Dosen bis etwa zum Doppelten der empfohlenen therapeutischen Dosis, was letal sein kann. Die signifikantesten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren schwere Neutropenie und schwerer Durchfall. Es gibt kein bekanntes Antidot für Irinotecan. Maximale unterstützende Maßnahmen zur Vermeidung von Dehydratation aufgrund von Diarrhö und zur Behandlung infektiöser Komplikationen sollten eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel
ATC-Code: L01XX19

Experimentelle Daten

Irinotecan ist ein semisynthetisches Derivat von Camptothecin. Dieser antineoplastische Wirkstoff agiert als spezifischer Inhibitor der DNA-Topoisomerase-I. In den meisten Geweben wird es durch Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich in geringerer Topoisomerase-I als aktiver als Irinotecan und als zytotoxischer als Irinotecan gegen verschiedene Arten muriner und menschlicher Tumorzelllinien erwies. Die Inhibition der DNA-Topoisomerase-I durch Irinotecan oder SN-38 verursacht DNA-Einzelstrangbrüche, die die DNA-Replikationsgabel blockieren und für die zytotoxische Wirkung verantwortlich sind. Diese zytotoxische Wirkung hat sich als zeitabhängig spezifisch für die S-Phase erwiesen.

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

Ferner hat Irinotecan *in-vivo* eine breite antitumorale Wirkung in murinen Tumormodellen (P03 Adenokarzinom des Ductus pancreaticus, MA 16/C Adenokarzinom der Mamma, C38 und C51 Adenokarzinome des Kolon) und gegen humane Xenotransplantate (Co-4 Adenokarzinom des Kolon, Mx-1 Adenokarzinom der Mamma, ST-15 und SC-16 gastrische Adenokarzinome). Irinotecan ist auch gegen Tumoren aktiv, die P-Glycoprotein^{MDR} exprimieren (vincristin- und doxorubicinresistente P388 Leukämie).

Neben der antitumoralen Aktivität von Irinotecan ist die relevanteste pharmakologische Wirkung von Irinotecan die Inhibition von Acetylcholinesterase.

Klinische Daten

Bei Kombinationstherapie als Erstlinientherapie bei metastasiertem kolorektalen Karzinom

Bei Kombinationstherapie mit Folinsäure und 5-Fluorouracil

Es wurde eine Phase-III-Studie mit 385 nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die entweder mit dem zweiwöchentlichen (siehe Abschnitt 4.2) oder dem wöchentlichen Schema behandelt wurden, durchgeführt. Beim zweiwöchentlichen Schema folgte an Tag 1 der Verabreichung von Irinotecan 180 mg/m² einmal alle 2 Wochen eine Infusion von Folinsäure (200 mg/m² als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und 5-Fluorouracil (400 mg/m² als intravenöse Bolusinjektion, gefolgt von 600 mg/m² als intravenöse Infusion über 2 Stunden). An Tag 2 wurden Folinsäure und 5-Fluorouracil in gleicher Dosierung und nach gleichem Schema verabreicht. Beim wöchentlichen Schema folgt der Verabreichung von Irinotecan 80 mg/m² eine Infusion von Folinsäure (500 mg/m² als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und anschließend 5-Fluorouracil (2300 mg/m² als intravenöse Infusion über 24 Stunden) über 6 Wochen.

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

Siehe Tabelle 1 auf Seite 6

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

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

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

Bei Kombinationstherapie mit Bevacizumab

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie der Phase III mit aktiver Kontrolle wurde Bevacizumab in Kombination mit IRINOTECAN/5-FU/FA als Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs untersucht (Studie AVF2107 g). Das Hinzufügen von Bevacizu-

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

Tabelle 1

	Kombinations- schemata (n = 198)		Wöchentliches Schema (n = 50)		Zweiwöchentliches Schema (n = 148)	
	IRINO- TECAN + 5FU/ FA	5FU/FA	IRINO- TECAN + 5FU/ FA	5FU/FA	IRINO- TECAN + 5FU/ FA	5FU/FA
Ansprechrate (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-Wert	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediane Zeit bis zur Progression (Monate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Wert	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Mediane Ansprechdauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		p = 0,043		NS	
Mediane Ansprech- und Stabilisierungsdauer (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Wert	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediane Zeit bis zum Therapieversagen (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Wert	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Medianes Überleben (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Wert	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5-FU: 5-Fluorouracil

FA: Folsäure

NS: nicht signifikant

*: gemäß Analyse der Per-Protocol-Population

Tabelle 2

	AVF2107 g	
	Arm 1 IRINOTECAN/5FU/FA + Placebo	Arm 2 IRINOTECAN/5FU/FA + Avastin®
Anzahl der Patienten	411	402
Gesamtüberlebenszeit		
Mediane Zeit (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		
Mediane Zeit (Monate)	6,2	10,6
Hazard Ratio		0,54
p-Wert		< 0,0001
Responserate gesamt		
Rate (%)	34,8	44,8
95 % CI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-Wert		0,0036
Dauer der Response		
Mediane Zeit (Monate)	7,1	10,4
25 – 75 Perzentile (Monate)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg alle 2 Wochen.^b im Vergleich zur Kontrollgruppe

maB zur Kombination IRINOTECAN/5-FU/FA führte zu einer statistisch signifikanten Zunahme des Gesamtüberlebens. Der anhand des Gesamtüberlebens beurteilte klinische Nutzen wurde in allen präspezifizierten Patienten-Untergruppen gesehen, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lage des Primärtumors, Anzahl der beteiligten Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren. Es wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Bevacizumab verwiesen. Die Wirksamkeitsergebnisse aus Studie AVF2107 g sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Bei Kombinationstherapie mit Cetuximab

EMR 62 202-013: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom ohne Vorbehandlung der metastasierenden Erkrankung wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecan plus 5-Fluorouracil-/Folsäure-Infusionen (5-FU/FA) (599 Patienten) mit der entsprechenden Chemotherapie allein (599 Patienten) verglichen. Innerhalb der für den KRAS-Status auswertbaren Patientengruppe betrug der Anteil der Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren 64 %.

Die in dieser Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 3 auf Seite 7 zusammengefasst.

Bei Kombinationstherapie mit Capecitabin

Die Daten einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosierung von 1000 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan in der First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom. 820 Patienten wurden randomisiert entweder einer sequenziellen Therapie (n = 410) oder einer Kombinationstherapie (n = 410) zugeteilt. Die sequenzielle Therapie bestand aus einer First-line-Behandlung mit Capecitabin (1250 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage), einer Second-line-Behandlung mit Irinotecan (350 mg/m² an Tag 1) und einer Third-Line-Behandlung mit Capecitabin (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² an Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus einer First-line-Behandlung mit Capecitabin (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Irinotecan (250 mg/m² an Tag 1) (XELIRI) und einer Second-Line-Behandlung mit Capecitabin (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² an Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in Intervallen von 3 Wochen verabreicht. In der First-line-Behandlung betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der Intent-to-Treat-Population 5,8 Monate (95 % KI, 5,1 – 6,2 Monate) bei Capecitabin Monotherapie und 7,8 Monate (95 % KI, 7,0 – 8,3 Monate) für XELIRI (p = 0,0002).

Die Daten einer Zwischenauswertung einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosierung von 800 mg/m² über

Tabelle 3

Variable/Statistik	Gesamtpopulation		KRAS Wildtyppopulation	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
ORR				
% (95% KI)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
p-Wert	0,0038		0,0025	
PFS				
Hazard Ratio (95% KI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-Wert	0,0479		0,0167	

KI = Konfidenzintervall, FOLFIRI = Irinotecan plus 5-FU/FA-Infusion, ORR = objektive Ansprechraten (Patienten mit komplettem Ansprechen oder teilweise Ansprechen), PFS = progressionsfreies Überleben

Tabelle 4

	Phase III					
	Irinotecan versus unterstützende Therapie			Irinotecan versus 5FU		
	Irinotecan n = 183	unter- stützende Therapie n = 90	p-Wert	Irinotecan n = 127	5FU n = 129	p-Wert
Progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p = 0,03
Überleben nach 12 Monaten (%)	36,2*	13,8	p = 0,0001	44,8*	32,4	p = 0,0351
Mediane Überlebens- zeit (Monate)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

n.z. = nicht zutreffend

*: statistisch signifikanter Unterschied

Tabelle 5

Studie	N	ORR		DCR		PFS (Monate)		OS (Monate)	
		n (%)	95 %-KI	n (%)	95 %-KI	Median	95 %-KI	Median	95 %-KI
Cetuximab + Irinotecan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCLCP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

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

2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab in der First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom. 115 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan (XELIRI) und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (800 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Irinotecan (200 mg/m² als Infusion über 30 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30–90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Insgesamt 118 Patienten wurden randomi-

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

teilweises Ansprechen) betrug 45 % (XELOX plus Bevacizumab), gegenüber 47 % (XELIRI plus Bevacizumab).

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

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

Siehe Tabelle 4

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

Zusätzlich wurden nicht-komparative Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Schema mit einer Dosis von 125 mg/m², verabreicht als Infusion über 90 Minuten für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Behandlungspause, behandelt wurden. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Beim wöchentlichen Dosierungsschema, bei dem 193 Patienten eine Anfangsdosis von 125 mg/m² erhielten, wurde, verglichen mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema, ein ähnliches Sicherheitsprofil beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls betrug 11 Tage.

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

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

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

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

Die Wirksamkeitsdaten aus diesen Studien sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Die Wirksamkeit der Kombination von Cetuximab und Irinotecan war der Cetuximab-Monotherapie hinsichtlich der objektiven Ansprechraten (ORR), der Krankheitskontrollrate (DCR) und des progressionsfreien

Irinotecan Kabi 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fresenius Kabi

Überlebens (PFS) überlegen. In der randomisierten Studie konnten keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben gezeigt werden (Hazard Ratio 0,91, $p = 0,48$).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten in einem Dosierungsschema einer 30-minütigen intravenösen Infusion von 100 bis 750 mg/m² alle drei Wochen zeigte Irinotecan ein biphasisches oder triphasisches Eliminationsprofil. Die mittlere Plasmaclearance betrug 15 l/h/m² und das Verteilungsvolumen im Steady-State (Vss) 157 l/m². Die mittlere Plasmahalbwertszeit betrug in der ersten Phase des triphasischen Modells 12 Minuten, in der zweiten Phase 2,5 Stunden und in der terminalen Phase betrug die Halbwertszeit 14,2 Stunden. SN-38 zeigte ein biphasisches Eliminationsprofil mit einer mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit von 13,8 Stunden. Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m² betrugen die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen 7,7 µg/ml bzw. 56 ng/ml und die AUC-Werte waren 34 µg · h/ml bzw. 451 ng · h/ml. Für SN-38 wird generell eine breite interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter beobachtet.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse von Irinotecan wurde bei 148 Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom unter verschiedenen Therapieschemata und unterschiedlichen Dosierungen im Rahmen von Phase-II-Studien durchgeführt. Die mithilfe eines 3-Kompartiment-Modells beurteilten pharmakokinetischen Parameter entsprachen jenen, die in den Phase-I-Studien beobachtet wurden. Alle Studien haben gezeigt, dass die Exposition gegenüber Irinotecan (CPT-11) und SN-38 proportional mit der verabreichten CPT-11-Dosis ansteigt; ihre Pharmakokinetik ist unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen Zyklen und dem Dosierungsschema.

Die *in-vitro* gemessene Plasmaproteinbindung beträgt für Irinotecan etwa 65 % und für SN-38 etwa 95 %.

Studien zum Metabolismus mit ¹⁴C-markiertem Präparat haben gezeigt, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten Irinotecandosis unverändert ausgeschieden werden, 33 % im Stuhl (hauptsächlich über die Galle) und 22 % im Urin. Zwei Stoffwechselwege, jeweils verantwortlich für mindestens 12 % der Dosis, wurden nachgewiesen:

- Hydrolyse durch Carboxylesterasen zum aktiven Metaboliten SN-38. SN-38 wird hauptsächlich durch Glukuronidierung

und des Weiteren durch biliäre und renale Exkretion (weniger als 0,5 % der Irinotecandosis) ausgeschieden. SN-38-Glukuronid wird anschließend wahrscheinlich im Darm hydrolysiert.

- Oxidative Verstoffwechselung am terminalen Piperidin-Ring in Abhängigkeit von Cytochrom-P450-3A-Enzymen, die zur Bildung eines Aminopentansäurederivats (APC) und eines primären Aminderivats (NPC) führt (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Irinotecan und SN-38 haben sich sowohl *in-vitro* im Rahmen des Chromosomen-Aberrationstests in CHO-Zellen als auch im *in-vivo*-Mikrokerntest an Mäusen als mutagen erwiesen.

Allerdings zeigte sich im Ames-Test kein mutagenes Potenzial. Bei Studien an Ratten, die über einen Zeitraum von 13 Wochen einmal wöchentlich mit der Höchstdosis von 150 mg/m² behandelt wurden (d. h. mit weniger als der Hälfte der für Menschen empfohlenen Dosis), gab es 91 Wochen nach Ende der Behandlung keine Berichte über behandlungsbedingte Tumoren. Toxizitätsstudien mit einmaliger und wiederholter Verabreichung von Irinotecan wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Toxische Wirkungen wurden hauptsächlich im hämatopoetischen und lymphatischen System beobachtet. Bei Hunden wurde verzögert einsetzende Diarrhö in Verbindung mit Atrophie und fokalen Nekrosen der intestinalen Schleimhaut berichtet. Ebenso wurde bei Hunden Alopezie beobachtet. Der Schweregrad dieser Nebenwirkungen war dosisabhängig und reversibel.

In Dosierungen unter der therapeutischen Dosierung beim Menschen war Irinotecan bei Ratten und Kaninchen teratogen. Bei den Nachkommen von Ratten mit externen Anomalien wurde eingeschränkte Fertilität beobachtet. Das wurde bei Nachkommen ohne externe Anomalien nicht beobachtet. Bei trächtigen Ratten wurden ein geringeres Gewicht der Plazenta sowie eine eingeschränkte fetale Überlebensrate und Verhaltensanomalien der Jungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (Ph.Eur.) (E420)
Milchsäure (E270)
Natriumhydroxid (E524) (zum pH-Ausgleich auf 3,5)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Es sind keine Fälle von Inkompatibilität bekannt.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit ungeöffneter Durchstechflaschen beträgt 24 Monate.

Die chemische und physikalische in-use Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C oder 48 Stunden bei 2 bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen in-use Lagerungszeiten und Bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders und sind normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C, es sei denn, die Zubereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Lagerungsbedingungen des rekonstituierten verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Glasdurchstechflasche mit Chlorbutyl-Gummistopfen, Aluminiumkappe und Polypropylenbördelung.

Irinotecan Kabi kann in einer 6-ml-Durchstechflasche aus Glas mit 2 ml oder 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert werden.

Irinotecan Kabi kann in einer 20-ml-Durchstechflasche aus Glas mit 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert werden.

Irinotecan Kabi kann in einer 30-ml-Durchstechflasche aus Glas mit 25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Wie alle antineoplastischen Substanzen muss Irinotecan mit Vorsicht gehandhabt werden. Die Verdünnung sollte unter aseptischen Bedingungen durch medizinisches Fachpersonal in dafür bestimmten Räumen erfolgen. Es sollten Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, um den Kontakt mit Haut und Schleimhäuten zu vermeiden.

Verdünnungsanweisungen

Irinotecan Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist für die Verabreichung als intravenöse Infusion bestimmt. Diese darf nur nach Verdünnung in den empfohlenen Verdünnungsmitteln, entweder 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung, erfolgen. Erforderliche Menge an Irinotecan Konzentrat zur Herstellung einer Lösung unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche mit einer kalibrierten Spritze aufziehen und in eine(n)

250-ml-Infusionsbeutel/- flasche injizieren. Die Infusion sollte gründlich durch manuelles Drehen gemischt werden. Falls in der Durchstechflasche oder nach Rekonstitution Ausfällungen beobachtet werden, ist das Produkt entsprechend den Standardverfahren für zytotoxische Wirkstoffe zu verwerfen.

Schutzvorschriften für die Zubereitung von Irinotecan Infusionslösung

1. Die Zubereitung sollte in einer Schutzkammer erfolgen, wobei Schutzhandschuhe sowie Schutzkleidung getragen werden sollten. Steht keine Schutzkammer zur Verfügung, sollten Mundschutz und Brille verwendet werden.
2. Offene Behälter wie Injektionsdurchstechflaschen und Infusionsflaschen sowie benutzte Kanülen, Spritzen, Katheter, Schläuche und Reste von Zytostatika sollten als gefährlicher Abfall betrachtet und entsprechend den nationalen Richtlinien zur Handhabung von SONDERMÜLL entsorgt werden.
3. Bei Verschütten von Lösung befolgen Sie bitte folgende Anweisungen:
 - Schutzkleidung sollte getragen werden.
 - Zerbrochenes Glas sollte gesammelt und im Behälter für SONDERMÜLL entsorgt werden.
 - Kontaminierte Oberflächen sollten mit reichlich kaltem Wasser gründlich gereinigt werden.
 - Die gereinigten Oberflächen sollten dann gründlich trocken gewischt und die benutzten Materialien als SONDERMÜLL entsorgt werden
4. Wenn Irinotecan mit der Haut in Kontakt kommt, sollte die Stelle mit reichlich fließendem Wasser gespült und dann mit Seife und Wasser gewaschen werden. Bei Kontakt mit Schleimhäuten sollten Sie die betroffene Stelle gründlich mit Wasser waschen. Treten Beschwerden auf, suchen Sie einen Arzt auf.
5. Wenn Irinotecan mit den Augen in Kontakt kommt, waschen Sie sie gründlich mit reichlich Wasser. Suchen Sie unverzüglich einen Augenarzt auf.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court
Farnham Road
Bordon
Hampshire GU35 0NF
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

75343.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07. Mai 2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin