

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irinotecan EVER Pharma 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Irinotecan EVER Pharma 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O, entsprechend 17,33 mg Irinotecan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 45 mg Sorbitol pro Milliliter Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Das Produkt ist eine blassgelbe und klare Lösung mit einem pH-Wert von 3,5 und einer Osmolalität von 305 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Irinotecan EVER Pharma ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom:

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

In Kombination mit Cetuximab ist Irinotecan EVER Pharma zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-exprimierendem kolorektalen Karzinom nach Versagen einer Irinotecan-haltigen zytotoxischen Therapie angezeigt.

In Kombination mit 5-Fluorouracil, Folsäure und Bevacizumab wird Irinotecan EVER Pharma als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem Karzinom des Kolons oder Rektums angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur für Erwachsene. Irinotecan EVER Pharma soll verdünnt und in eine periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Empfohlene Dosierung

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten)

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

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten)

- Irinotecan EVER Pharma plus 5-Fluorouracil und Folsäure

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

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

- Irinotecan EVER Pharma plus Cetuximab

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

- Irinotecan EVER Pharma plus Bevacizumab

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

Dosisanpassung

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

Bei Beginn eines nachfolgenden Infusionszyklus muss die Dosis von Irinotecan EVER Pharma und gegebenenfalls von 5-FU dem schwersten Grad an Nebenwirkungen entsprechend, die bei der vorherigen Infusion beobachtet wurden, verringert werden. Die Behandlung muss um 1 oder 2 Wochen verschoben werden, um eine Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Wenn die folgenden Nebenwirkungen auftreten, sollte eine Verringerung der Dosis von Irinotecan EVER Pharma und/oder gegebenenfalls von 5-FU um 15 - 20 % erfolgen:

- Hämatologische Toxizität (Neutropenie Grad 4, febrile Neutropenie (Neutropenie Grad 3 - 4 und Fieber Grad 2 - 4), Thrombozytopenie und Leukopenie (Grad 4))
- Nichthämatologische Toxizität (Grad 3-4).

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

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

Behandlungsdauer

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

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Monotherapie

Bei Patienten mit WHO Performance Status ≤ 2,

richtet sich die Anfangsdosis von Irinotecan EVER Pharma nach dem Bilirubin-Spiegel im Blut (bis zum 3-Fachen des oberen Normwertes [ULN]). Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit von mehr als 50 % ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2) und daher das Risiko einer Hämatotoxizität erhöht. Deshalb ist bei dieser Patientengruppe eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchzuführen.

- Bei Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel bis zum 1,5-Fachen des oberen Normwertes (ULN) beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan EVER Pharma 350 mg/m².
- Bei Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel zwischen dem 1,5-Fachen und 3-Fachen des ULN beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan EVER Pharma 200 mg/m².
- Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel über dem 3-Fachen des ULN dürfen nicht mit Irinotecan EVER Pharma behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine Daten von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor, die mit Irinotecan EVER Pharma in Kombination mit anderen Medikamenten behandelt wurden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Kinder

Irinotecan EVER Pharma sollte bei Kindern nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile.
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Bilirubinwerte über dem 3-Fachen des oberen Normwertes (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Schwere Störung der Knochenmarkfunktion.
- WHO Performance Status > 2.
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5).
- Attenuierte Lebendimpfstoffe (siehe Abschnitt 4.5)

Über zusätzliche Gegenanzeigen von Cetuximab oder Bevacizumab informieren Sie sich bitte in den Fachinformationen dieser Arzneimittel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Angesichts der Art und der Inzidenz von Nebenwirkungen sollte Irinotecan EVER Pharma in folgenden Fällen nur nach Abwägen des erwarteten Nutzens gegenüber dem möglichen Risiko der Therapie verordnet werden:

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

Wenn Irinotecan EVER Pharma als 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.

Verzögert einsetzende Diarrhö

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

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

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt, sollte der Patient beginnen, große Mengen elektrolythaltiger Getränke zu trinken und eine geeignete anti-diarrhoische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Diese anti-diarrhoische Behandlung wird von der Fachabteilung verordnet, in der Irinotecan EVER Pharma verabreicht wurde. Die Patienten sollten die verordneten Arzneimittel direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, so dass sie mit der Behandlung der Diarrhö beginnen können, sobald diese auftritt. Außerdem müssen sie sofort den behandelnden Arzt oder die Fachabteilung, die Irinotecan EVER Pharma verabreicht hat, informieren, sobald und wenn eine Diarrhö auftritt.

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

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

Zusätzlich zu der Antibiotikabehandlung wird in den folgenden Fällen eine stationäre Aufnahme zur Behandlung der Diarrhö empfohlen:

- Diarrhö verbunden mit Fieber,
- schwere Diarrhö (die eine intravenöse Rehydratation erfordert),
- Diarrhö, die mehr als 48 Stunden nach Einleitung einer Hochdosis-Loperamid-Therapie fortbesteht.

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

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

Hämatologie

Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Irinotecan EVER Pharma einmal wöchentlich das komplette Blutbild zu kontrollieren. Patienten sind über das Risiko einer Neutropenie und die Bedeutung von Fieber in Kenntnis zu setzen. Eine febrile Neutropenie (Körpertemperatur über 38 °C und Neutrophilenzahl bei 1.000 Zellen/mm³ und weniger) ist dringend in einem Krankenhaus intravenös mit Breitbandantibiotika zu behandeln.

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

Bei Patienten mit schwerer Diarrhö besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Hämatotoxizität. Bei diesen Patienten muss das komplette Blutbild bestimmt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des oberen Normwertes ist, aufgrund der Abnahme der Irinotecan-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) und folglich eines erhöhten hämatotoxischen Risikos, eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchzuführen. Irinotecan darf nicht an Patienten mit einem Bilirubin-Spiegel über dem 3-Fachen des ULN verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Übelkeit und Erbrechen

Vor jeder Behandlung mit Irinotecan EVER Pharma wird eine prophylaktische Behandlung mit Antie-

metika empfohlen. Übelkeit und Erbrechen wurden häufig berichtet. Patienten mit Erbrechen verbunden mit verzögert einsetzender Diarrhö sollten zur Behandlung so schnell wie möglich stationär aufgenommen werden.

Akutes cholinerges Syndrom

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

Respiratorische Funktionsstörungen

Während der Therapie mit Irinotecan tritt gelegentlich eine interstitielle Lungenerkrankung auf, die sich in Form von Lungeninfiltraten darstellt. Diese Erkrankung kann letal enden. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung lungentoxischer Arzneimittel, Strahlenbehandlung und koloniestimulierenden Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während einer Irinotecan-Therapie engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden.

Ältere Patienten

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

Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und/oder Darmverschluss

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität

Patienten, die hinsichtlich UGT1A1 langsame Metabolisierer (poor metabolizer) sind, wie Patienten mit Gilbert-Syndrom (z.B. homozygot für die UGT1A1*28- oder *6-Variante), unterliegen nach Behandlung mit Irinotecan einem erhöhten Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö. Dieses Risiko nimmt mit steigender Irinotecan-Dosis zu.

Obwohl keine genaue Dosisreduktion der Anfangsdosis festgelegt wurde, sollte eine reduzierte Anfangsdosis von Irinotecan bei Patienten in Betracht gezogen werden, die hinsichtlich UGT1A1 langsame Metabolisierer sind, insbesondere bei Patienten, denen Dosen >180 mg/m² verabreicht werden, oder bei gebrechlichen Patienten. Für Dosisempfehlungen bei dieser Patientenpopulation sollten die geltenden klinischen Leitlinien berücksichtigt werden. Je nach individueller Verträglichkeit der Behandlung können nachfolgende Dosen erhöht werden.

Eine UGT1A1-Genotypisierung kann zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö eingesetzt werden. Der klinische Nutzen einer Genotypisierung vor Beginn der Behandlung ist jedoch ungewiss, da der UGT1A1-Polymorphismus nicht für die gesamte Toxizität der Irinotecan-Therapie verantwortlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Sonstiges

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

Die gleichzeitige Anwendung von Irinotecan mit einem starken Inhibitor (z. B. Ketoconazol) oder Induktor (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Apalutamid) von CYP3A4 kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Therapieende sind kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen (siehe auch Abschnitt 4.6).

Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz (HF) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Irinotecan EVER Pharma enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Johanniskraut

Verringerung der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN-38). 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. Demzufolge darf Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotecan verabreicht werden.

Attenuierte Lebendimpfstoffe (z. B. Gelbfieber-Impfstoff)

Risiko einer potenziell letalen Allgemeinerkrankung. Die Inokulation mit einem Lebendimpfstoff ist bei Patienten unter Irinotecan-Behandlung und in den 6 Monaten nach dem Absetzen der Chemotherapie zu vermeiden. Vakzine mit abgetöteten oder inaktivierten Erregern können angewendet werden, das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann allerdings herabgesetzt sein.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)

Die gleichzeitige Anwendung von Irinotecan mit starken Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4):

Starke CYP3A4- und/oder UGT1A1-Induktoren (z.

B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Apalutamid)

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-induzierenden Antikonvulsiva zu einer reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid führt und die pharmakodynamische Wirkung verringert. Der Einfluss solcher Antikonvulsiva zeigte sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38-Glucuronide um 50 % oder mehr. Neben der Induktion von CYP3A4-Enzymen könnten eine verstärkte Glucuronidierung und eine verstärkte biliäre Ausscheidung bei der verminderten Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten eine Rolle spielen.

Starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol)

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

Arzneimittel zur neuromuskulären Blockade

Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und neuromuskulär blockierenden Wirkstoffen kann nicht ausgeschlossen werden. Da Irinotecan Anticholinesterase-Aktivität aufweist, könnten Arzneimittel mit Anticholinesterase-Aktivität die neuromuskulär blockierende Wirkung von Suxamethonium verlängern und die neuromuskuläre Blockade von nicht-depolarisierenden Arzneimitteln antagonisieren.

Andere Kombinationstherapien

5-Fluorouracil/Folinsäure

Die gleichzeitige Verabreichung von 5-Fluorouracil und Folinsäure (5-FU/FA) in einem Kombinationsregime verändert die Pharmakokinetik von Irinotecan nicht.

Bevacizumab

In einer Studie waren die Irinotecan-Konzentrationen ähnlich bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA alleine oder in Kombination mit Bevacizumab erhielten. In einer Untergruppe der Patienten (ca. 30 pro Behandlungsarm) wurden die Konzentrationen von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, analysiert. Im Vergleich zu Irinotecan/5-FU/FA alleine waren die Konzentrationen von SN-38 bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten, im Durchschnitt um 33 % höher. Aufgrund der hohen Inter-Patienten-Variabilität und der begrenzten Stichprobe ist ungewiss, ob der beobachtete Anstieg der Plasmaspiegel von SN-38 auf Bevacizumab zurückzuführen war. Eine geringfügige Zunahme der Nebenwirkungen Durchfall und Leukopenie trat auf. Bei den Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten, wurde häufiger über eine Dosisreduktion des Irinotecan berichtet. Bei Patienten, bei denen sich unter der Kombination Bevacizumab und Irinotecan eine schwere Diarrhö, Leukopenie oder Neutropenie entwickelt, muss die Irinotecan-Dosis, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, angepasst werden.

Cetuximab

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder

umgekehrt beeinflusst wird.

Antineoplastische Wirkstoffe (einschließlich Flucytosin als Prodrug für 5-Fluorouracil)

Nebenwirkungen von Irinotecan, wie z. B. Myelosuppression, können durch andere antineoplastische Wirkstoffe mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor. Irinotecan erwies sich bei Tieren als embryotoxisch und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf den Ergebnissen aus Tierversuchen und dem Wirkmechanismus von Irinotecan sollte diese Substanz nicht während der Schwangerschaft, insbesondere nicht während des ersten Trimesters angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Die Vorteile einer Behandlung sollten gegenüber den möglichen Risiken für den Fetus in jedem einzelnen Fall abgewogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen und Männer im zeugungsfähigen Alter müssen während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Irinotecan auf die Fertilität beim Menschen vor. In Tierversuchen wurden schädigende Wirkungen von Irinotecan auf die Fertilität der Nachkommen dokumentiert (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan in die menschliche Muttermilch übergeht. Bei säugenden Ratten wurde ¹⁴C-Irinotecan in der Milch nachgewiesen. Folglich ist Stillen, auf Grund des Nebenwirkungspotentials für gestillte Kinder, während der Behandlung mit Irinotecan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf die durch Irinotecan verursachten.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind früh und verzögert einsetzende Diarrhö, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Alopezie und Fieber in Abwesenheit einer Infektion. Eine dosisbegrenzende Toxizität und ernstzunehmende Nebenwirkungen, die einen sofortigen medizinischen Beistand erfordern, sind: früh und verzögert einsetzende Diarrhö, die schwerwiegend und refraktär sein kann, Neutropenie, Übelkeit und/oder Erbrechen und Atembeschwerden.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist in folgende Kategorien geordnet:

Sehr Häufig	≥1/10
Häufig	≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich	≥1/1.000 bis <1/100
Selten	≥1/10.000 bis <1/1.000
Sehr Selten	<1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

ORGANCLASSE	HÄUFIGKEIT	NEBENWIRKUNGEN
Herzerkrankungen	Selten	Hypertension während oder nach der Infusion wurde berichtet.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie ist eine dosisbegrenzende toxische Wirkung. Die Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ. Die mediane Zeitspanne bis zum Nadir betrug sowohl bei der Mono- als auch Kombinationstherapie 8 Tage.	
	Sehr häufig	<p><i>Bei Monotherapie:</i></p> <p>Eine Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % der Patienten (mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 500 Zellen/mm³) schwer. Von den auswertbaren Zyklen zeigten 18 % Neutrophilenzahlen unter 1.000 Zellen/mm³ auf, darunter 7,6 % mit Neutrophilenzahlen unter 500 Zellen/mm³. Am Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.</p> <p>Über Anämie wurde bei 58,7 % der Patienten berichtet (8 % mit Hämoglobinwerten unter 8 g/dl und 0,9 % mit Hämoglobinwerten unter 6,5 g/dl).</p> <p><i>Bei Kombinationstherapie:</i></p> <p>Eine Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % der Patienten (mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 500 Zellen/mm³) schwer. Von den auswertbaren Zyklen zeigten 67,3 % Neutrophilenzahlen unter 1.000 Zellen/mm³ auf, darunter 2,7 % mit Neutrophilenzahlen unter 500 Zellen/mm³. Innerhalb von 7-8 Tagen war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.</p> <p>Über Anämie wurde bei 97,2 % der Patienten berichtet (davon 2,1 % mit Hämoglobinwerten unter 8 g/dl). Eine Thrombozytopenie (weniger als 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 32,6 % der Patienten und in 21,8 % der Zyklen beobachtet. Es wurden keine schweren Thrombozytopenien (weniger als 50.000 Zellen/mm³) beobachtet.</p>
	Häufig	<p><i>Bei Monotherapie:</i></p> <p>Über Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 6,2 % der Patienten und in 1,7 % der Zyklen berichtet. Eine Thrombozytopenie (weniger als 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 7,4 % der Patienten und in 1,8 % der Zyklen beobachtet, darunter bei 0,9 % der Patienten und 0,2 % der Zyklen mit einer Thrombozytenzahl von 50.000 Zellen/mm³ oder weniger. Bis Tag 22 zeigten fast alle Patienten eine Erholung.</p> <p>Infektiöse Episoden traten bei etwa 10,3 % der Patienten (2,5 % der Zyklen) auf und waren bei etwa 5,3 % der Patienten (1,1 % der Zyklen) mit schwerer Neutropenie verbunden, in zwei Fällen mit tödlichem Ausgang.</p> <p><i>Bei Kombinationstherapie:</i></p> <p>Über Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 3,4 % der Patienten und in 0,9 % der Zyklen berichtet. Infektiöse Episoden traten bei etwa 2 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) auf und waren bei etwa 2,1 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) mit schwerer Neutropenie verbunden, in einem Fall mit tödlichem Ausgang.</p>
Sehr selten	Nach Markteinführung wurde ein Fall einer peripheren Thrombozytopenie mit Thrombozytenantikörpern berichtet.	
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten	Nach Markteinführung wurde in sehr seltenen Fällen über vorübergehende Sprachstörungen verbunden mit der Infusion von Irinotecan berichtet.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankungen in Form von Lungeninfiltraten treten während der Therapie mit Irinotecan gelegentlich auf, können aber fatal sein. Über früh einsetzende Wirkungen wie Dyspnoe wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Verzögert einsetzende Diarrhö</i>	
	Diarrhö (mehr als 24 Stunden nach Verabreichung auftretend) ist eine dosisbegrenzende Toxizität von Irinotecan.	
	Sehr häufig	<p><i>Bei Monotherapie:</i></p> <p>Eine schwere Diarrhö wurde bei 20 % der Patienten, die die Empfehlungen zur Handhabung einer Diarrhö befolgten, 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 Irinotecan.</p> <p><i>Bei Kombinationstherapie:</i></p> <p>Schwere Diarrhö wurde bei 13,1 % der Patienten, die die Empfehlungen zur Handhabung einer Diarrhö befolgten, beobachtet. Von den auswertbaren Zyklen zeigten 3,9 % eine schwere Diarrhö.</p>
Gelegentlich	Vereinzelte Fälle von pseudomembranöser Kolitis wurden berichtet, von denen ein Fall bakteriologisch belegt wurde (<i>Clostridium difficile</i>).	

FACHINFORMATION



Irinotecan EVER Pharma 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ORGANKLASSE	HÄUFIGKEIT	NEBENWIRKUNGEN
		<i>Übelkeit und Erbrechen</i>
	Sehr häufig	<i>Bei Monotherapie:</i> Übelkeit und Erbrechen (schwerwiegend bei etwa 10 % der Patienten, die mit Antiemetika behandelt wurden).
	Häufig	<i>Bei Kombinationstherapie:</i> Es wurde eine geringere Häufigkeit von schwerer Übelkeit und Erbrechen beobachtet (2,1 % bzw. 2,8 % der Patienten).
		<i>Dehydratation</i>
	Häufig	Episoden von Dehydratation, im Allgemeinen verbunden mit Erbrechen und/oder Diarrhö, wurden berichtet.
	Gelegentlich	Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie (die durch Schwindel angezeigt werden kann) und/oder Herz-Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die unter Episoden von Dehydratation verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen litten.
	Selten	Seltene Fälle von Hypokaliämie und Hyponatriämie, meist im Zusammenhang mit Diarrhö und Erbrechen, wurden berichtet.
		<i>Andere gastro-intestinale Beschwerden</i>
	Häufig	Obstipation in Verbindung mit Irinotecan und/oder Loperamid wurde beobachtet: - bei Monotherapie: bei weniger als 10 % der Patienten - bei Kombinationstherapie: bei 3,4 % der Patienten.
	Gelegentlich	Gelegentliche Fälle von intestinaler Obstruktion, Darmverschluss oder gastrointestinalen Blutungen wurden berichtet.
	Selten	Seltene Fälle von Kolitis, einschließlich Entzündungen des Blinddarms (Typhlitis), ischämischer und ulzerativer Kolitis wurden berichtet. Seltene Fälle von intestinaler Perforation wurden berichtet. Andere leichte Nebenwirkungen waren Anorexie, Bauchschmerzen und Mucositis. Seltene Fälle von symptomatischer und asymptomatischer Pankreatitis wurden mit einer Irinotecan-Behandlung in Verbindung gebracht.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	<i>Bei Monotherapie:</i> vorübergehendes und leichtes bis mäßiges Ansteigen des Serum-Kreatininspiegels wurde bei 7,3 % der Patienten beobachtet.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr Häufig	Alopezie trat sehr häufig auf und war reversibel.
	Gelegentlich	Leichte Hautreaktionen wurden berichtet.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Selten	Früh einsetzende Nebenwirkungen wie Muskelkontraktionen oder -krämpfe und Parästhesien wurden berichtet.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die unter Sepsis litten.
	Nicht bekannt:	Pilzinfektionen ^a Virusinfektionen ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		<i>Akutes cholinerges Syndrom</i>
	Häufig	Ein vorübergehendes, schweres, akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der Patienten in der Monotherapie und bei 1,4 % der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten beobachtet. Als wesentliche Symptome definiert wurden eine früh einsetzende Diarrhö sowie verschiedene andere Symptomen wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotonie, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörung, Pupillengröße, Tränenfluss und erhöhter Speichelfluss, die während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion von Irinotecan EVER Pharma auftraten. Diese Symptome verschwinden nach Verabreichung von Atropin (siehe Abschnitt 4.4).
		<i>Fieber</i>
	Sehr Häufig	Fieber ohne Infektion oder begleitende Neutropenie trat bei 12 % der mit Monotherapie behandelten Patienten und bei 6,2 % der mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten auf.
		<i>Asthenie</i>
	Häufig	Asthenie war bei weniger als 10 % der mit Monotherapie behandelten Patienten und bei 6,2 % der mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu Irinotecan konnte nicht klar belegt werden.
Reaktionen an der Einstichstelle	Gelegentlich	Leichte Reaktionen an der Einstichstelle wurden berichtet.
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Leichte allergische Reaktionen wurden berichtet.
	Selten	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen wurden berichtet.
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr Häufig	<i>Bei Kombinationstherapie:</i> Es wurden vorübergehend erhöhte Serumspiegel (Grad 1 und Grad 2) entweder der SGPT, SGOT, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei 15 %, 11 %, 11 % bzw. 10 % der Patienten beobachtet, ohne dass progressive Lebermetastasen vorlagen.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6.



	Häufig	<p><i>Bei Monotherapie:</i> vorübergehende, leichte bis mittelschwere Erhöhungen der Serumspiegel der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins wurde bei 9,2 %, 8,1 % bzw. 1,8 % der Patienten beobachtet, ohne dass progressive Lebermetastasen vorlagen.</p> <p><i>Bei Kombinationstherapie:</i> vorübergehende Grad 3 Bilirubin-Serumspiegel wurden bei 1 % der Patienten beobachtet (vorübergehende Grad 4 Bilirubin-Serumspiegel wurden nicht beobachtet).</p>
	Sehr Selten	Erhöhungen der Amylase und/oder Lipase wurden sehr selten beobachtet.

^a z. B. Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, systemische Candidiasis
^b z. B. Herpes zoster, Influenza, Reaktivierung einer Hepatitis B und Kolitis durch Zytomegalievirus

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch die gleichzeitige Gabe von Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich berichteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z. B. 88 % akneforme Hautausschläge). Für zusätzliche Informationen wird daher auf die Produktinformation von Cetuximab verwiesen.

Zu Angaben über Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab wird auf die Produktinformation von Bevacizumab verwiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel

ATC-Code: L01XX19

Präklinische Daten

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

der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Die zytotoxische Wirkung erwies sich als zeitabhängig und war spezifisch für die S-Phase.

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

Weiterhin besitzt Irinotecan eine breite in vivo Antitumorwirkung gegen Maus-Tumormodelle (P03 Adenokarzinom am Ductus pancreaticus, MA16/C Mamma-Adenokarzinom, C38 und C51-Kolon-Adenokarzinome) und gegen menschliche Xenotransplantate (Co-4-Kolon-Adenokarzinom, Mx-1 Mamma-Adenokarzinom, ST-15 und SC-16 Gastro-Adenokarzinome). Irinotecan ist auch aktiv gegen Tumoren, die das P-Glykoprotein (MDR) exprimieren (Vincristin- und Doxorubicin-resistente P388-Leukämien).

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

Klinische Daten

Bei Monotherapie:

Klinische Studien der Phasen II/III wurden mit dem 3-wöchentlichen Dosierungsschema an mehr als 980 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt, die auf eine vorangegangene 5-FU Therapie nicht angesprochen hatten. Die Wirksamkeit von Irinotecan wurde bei 765 Patienten mit dokumentierter, bei Studieneintritt unter 5-FU fortschreitender Erkrankung, ermittelt.

II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Dosierungsregime mit einer Dosierung von 125 mg/m², verabreicht als intravenöse Infusion über 90 Minuten für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Behandlungspause, behandelt wurden. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung im Mittel 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Beim wöchentlichen Dosierungsschema, bei dem 193 Patienten mit einer Eingangsdosierung von 125 mg/m² KO behandelt wurden, wurde, verglichen mit dem 3-wöchentlichen Dosierungsschema, ein ähnliches Sicherheitsprofil beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls betrug 11 Tage.

Kombinationstherapie mit Folsäure und 5-Fluorouracil

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

Phase III Studien	Irinotecan versus Best Supportive Care (BSC)		Irinotecan versus 5-FU			
	Irinotecan	BSC	p-Werte	Irinotecan	5-FU	p-Werte
Zahl der Patienten	183	90		127	129	
PFS nach 6 Monaten (%)	NE	NE		33,5	26,7	0,03
Überlebensrate nach 12 Monaten (%)	36,2	13,8	0,0001	44,8	32,4	0,0351
Mittlere Überlebenszeit (Monate)	9,2	6,5	0,0001	10,8	8,5	0,0351

PFS = progressionsfreies Überleben; NE = nicht ermittelt

In Phase-II-Studien, durchgeführt an 455 Patienten mit dem 3-wöchentlichen 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.

Infusion mit Folsäure (500 mg/m² als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und anschließend 5-Fluorouracil (2.300 mg/m² als intravenöse Infusion über 24 Stunden) über 6 Wochen.

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-

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

	Kombinationsregimen (n = 198)		Wöchentlich (n = 50)		Alle zwei Wochen (n = 148)	
	Irinotecan + 5-FU/FS	5-FU/FS	Irinotecan + 5-FU/FS	5-FU/FS	Irinotecan + 5-FU/FS	5-FU/FS
Responsrate (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-Werte	< 0,001		0,045		0,005	
Mittlere Zeit bis zum fortschreiten der Erkrank- ung (Monate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Werte	<0,001		NS		0,001	
Mittlere Responsdauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Werte	NS		0,043		NS	
Mittlere Respons- und Stabilitätsdauer (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Werte	<0,001		NS		0,003	
Mittlere Zeit bis zum Versagen der Behand- lung (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Werte	0,0014		NS		<0,001	
Mittlere Gesamtüberle- benszeit (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Werte	p=0,028		NS		p=0,041	

* gemäß Analyse der per-Protokoll-Population; 5-FU = 5-Fluorouracil; FS = Folinsäure; NS = nicht signifikant

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

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

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

Kombinationstherapie mit Cetuximab

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

lag jedoch ein Karnofsky-Index von ≥ 80 % vor), die Kombinationstherapie.

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

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

Die Wirksamkeitsdaten dieser Studien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Studie	N	ORR		DCR		PFS (Monate)		OS (Monate)	
		N (%)	95 % KI	N (%)	95 % KI	Median	95 % KI	Median	95 % KI
Cetuximab + Irinotecan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5 - 29,1	121 (55,5)	48,6 - 62,2	4,1	2,8 - 4,3	8,6	7,6 - 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7 - 22,3	84 (60,9)	52,2 - 69,1	2,9	2,6 - 4,1	8,4	7,2 - 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7 - 18,1	36 (32,4)	23,9 - 42,0	1,5	1,4 - 2,0	6,9	5,6 - 9,1

KI = Konfidenzintervall; DCR = Disease control rate (Patienten mit komplettem Ansprechen, teilweise Ansprechen oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 6 Wochen); ORR = Objective response rate (Patienten mit komplettem Ansprechen oder teilweise Ansprechen); OS = Overall survival time (Gesamtüberlebenszeit); PFS = Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)

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

Kombinationstherapie mit Bevacizumab

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie der Phase III mit aktiver Kontrolle wurde Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan/5-FU/FS als Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs untersucht (Studie AVF2107g). Das Hinzufügen von Bevacizumab zur Kombination Irinotecan/5-FU/FS bewirkte eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der anhand der Gesamtüberlebenszeit beurteilte klinische Nutzen konnte in allen vorab festgelegten Patienten-Subgruppen beobachtet werden, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisation des Primärtumors, Anzahl betroffener Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren. Es wird auf die Fachinformation von Bevacizumab verwiesen.

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Daten

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten, in der alle drei Wochen 100 bis 750 mg/m² als 30-minütige 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 (V_{ds}) 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. Der aktive Metabolit SN-38 zeigte ein zweiphasiges Eliminations-

profil mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 13,8 Stunden. Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m² betrug die mittleren Plasmakonzentrationen von Irinotecan und SN-38 7,7 µg/ml bzw. 56 ng/ml und die mittleren AUC-Werte 34 µg*h/ml bzw. 451 ng*h/ml. Eine große interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Parameter wurde allgemein bei SN-38 beobachtet.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie AVF2107g sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	Arm 1 Irinotecan/5-FU/FS/Placebo	Arm 2 Irinotecan/5-FU/FS/Bevacizumab ^a
Patientenzahl	411	402
Gesamtüberlebenszeit		
Median (Monate)	15,6	20,3
95 % Konfidenzintervall	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Hazard-Ratio ^b		0,660
p-Wert		0,00004
Progressionsfreie Überlebenszeit		
Median (Monate)	6,2	10,6
Hazard-Ratio ^b		0,54
p-Wert		< 0,0001
Gesamtansprechrate		
Rate (%)	34,8	44,8
95 % KI	30,2 - 39,6	39,9 - 49,8
p-Wert		0,0036
Responsdauer		
Median (Monate)	7,1	10,4
Perzentile 25 - 75 (Monate)	4,7 - 11,8	6,7 - 15,0
^a 5 mg/kg alle 2 Wochen; ^b Im Vergleich zum Kontroll-Arm		

An 148 Patienten mit 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, gleichen jenen aus Phase-I-Studien. Alle Studien zeigten, dass die Bioverfügbarkeit von Irinotecan und SN-38 proportional mit der verabreichten Irinotecan-Dosis ansteigt. Ihr kinetisches Verhalten ist unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen Zyklen und dem Anwendungsschema.

In vitro betrug die Plasmaproteinbindung für Irinotecan und SN-38 etwa 30-68 % bzw. 95 %.

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

Auf zwei Abbauwegen werden jeweils 12 % einer Dosis metabolisiert:

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

Unverändertes Irinotecan ist die hauptsächlich im Plasma vorliegende Verbindung, gefolgt von APC,

SN-38-Glucuronid und SN-38. Nur SN-38 besitzt eine signifikante zytotoxische Aktivität. APC hat keine und NPC nur geringe toxische 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 systemischen Bioverfügbarkeit, wie eine Dosis von 350 mg/m² bei Krebspatienten mit normalen Leberparametern.

Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität

Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase 1A1 (UGT1A1) ist an der metabolischen Deaktivierung von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, zum inaktiven SN-38-Glucuronid (SN-38G) beteiligt. Das UGT1A1-Gen ist hoch polymorph, was zu einer Variabilität der metabolischen Kapazität der einzelnen Personen führt. Die am besten charakterisierten genetischen Varianten von UGT1A1 sind UGT1A1*28 und UGT1A1*6. Diese Varianten und andere angeborene Mängel bei der UGT1A1-Expression (wie das Gilbert-Syndrom und das Crigler-Najjar-Syndrom) sind mit einer verringerten Aktivität dieses Enzyms assoziiert.

Patienten, die hinsichtlich UGT1A1 langsame Metabolisierer (poor metabolizer) sind (z.B. homozygot für die UGT1A1*28- oder *6-Variante), unterliegen nach Verabreichung von Irinotecan einem erhöhten Risiko für schwere Nebenwirkungen, wie Neutropenie und Diarrhö, als Folge einer Akkumulation von SN-38. Daten aus mehreren Metaanalysen zufolge ist das Risiko bei Patienten, die Irinotecan-Dosen von >180 mg/m² erhalten, höher (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö kann eine UGT1A1-Genotypisierung durchgeführt

werden. Der homozygote UGT1A1*28-Genotyp kommt mit einer Häufigkeit von 8-20% in der europäischen, afrikanischen, nahöstlichen und lateinamerikanischen Bevölkerung vor. Die *6-Variante ist in diesen Populationen fast nicht vorhanden. In der ostasiatischen Bevölkerung beträgt die Häufigkeit von *28/*28 etwa 1-4%, 3-8% für *6/*28 und 2-6% für *6/*6. In der zentral- und südasiatischen Bevölkerung liegt die Häufigkeit von *28/*28 bei etwa 17%, 4% für *6/*28 und 0,2% für *6/*6.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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 Potential.

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

Irinotecan war bei Ratten und Kaninchen teratogen, in Dosen unterhalb der menschlichen, therapeutischen Dosis. Bei Nachkommen von behandelten Ratten mit äußerlichen Abnormalitäten zeigte sich eine Abnahme der Fertilität. Dies wurde nicht bei morphologisch normalen Nachkommen beobachtet. Bei trächtigen Ratten wurde ein verringertes Plazentagewicht und bei den Nachkommen wurden verminderte fötale Lebensfähigkeit und vermehrte Verhaltensauffälligkeiten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (Ph. Eur.)
Milchsäure
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke
1ml Irinotecan EVER Pharma enthält 0,9 bis 1,8 mg Natrium.

6.2 Inkompatibilitäten

Irinotecan EVER Pharma ist kompatibel mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung und 5 %iger Glucoselösung. Dieses Arzneimittel sollte nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den in Abschnitt 6.6 erwähnten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 36 Monate

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung nach Herstellung mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung oder 5 %iger Glucoselösung wurde für 12 Stunden bei 15 bis 25 °C und für 48 Stunden unter Lichtschutz bei 2 bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml, 6 ml, 20 ml und 25 ml Durchstechflaschen aus braunem Glas beinhalten 2 ml, 5 ml, 15 ml oder 25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Durchstechflaschen sind mit einem Bromobutylgummistopfen verschlossen.

- Einzelpackungen und Bündelpackung mit 5 oder 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche à 2 ml Lösung.
- Einzelpackungen und Bündelpackung mit 5 oder 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche à 5 ml Lösung.
- Einzelpackungen und Bündelpackung mit 5 oder 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche à 15 ml Lösung.
- Einzelpackungen und Bündelpackung mit 5 oder 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche à 25 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Irinotecan EVER Pharma ist ein zytotoxisches Produkt. Deswegen sollte den bestehenden Richtlinien zur sicheren Handhabung/Beseitigung von Zytostatika Folge geleistet werden.

Wie alle antineoplastischen Wirkstoffe muss auch Irinotecan EVER Pharma mit Vorsicht gehandhabt werden. Das Tragen einer Brille, einer Maske und Handschuhen ist erforderlich. Sollte Irinotecan EVER Pharma mit der Haut in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser und Seife abwaschen. Sollte Irinotecan EVER Pharma mit den Schleimhäuten in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser abwaschen.

Zubereitung der Infusionslösung

Irinotecan EVER Pharma-Lösung muss unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.3).

Die benötigte Menge Irinotecan EVER Pharma mit einer kalibrierten Spritze unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche entnehmen und in eine(n) 250 ml Infusionsbeutel/ Infusionsflasche injizieren, die entweder 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung enthält. Anschließend durch manuelles Drehen gründlich mischen. Wenn in der Durchstechflasche oder nach Rekonstitution ein Niederschlag zu sehen ist, sollte das Arzneimittel den üblichen Standards für zytostatische Wirkstoffe entsprechend entsorgt werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den Krankenhausvorschriften für zytostatische Wirkstoffe und nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Österreich

Mitvertrieb

EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

90057.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Juni 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
8. Dezember 2017

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig