

Datum: 18.09.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-120917-25141-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Irinotecan - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: FR/H/PSUR/0009/001) kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach-** und **Gebrauchsinformation** aller Irinotecan – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

- chronisch entzündliche Darmerkrankungen und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4)
- bekannte schwere Überempfindlichkeit gegen Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 4.4)
- Bilirubinwerte über dem 3-fachen der Obergrenze des Normalbereichs (siehe Abschnitt 4.4)
- schwere Störungen der Knochenmarksfunktion
- WHO Performance Status > 2
- gleichzeitige Gabe von Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige Anwendung von Gelbfieber-Impfstoff (siehe Abschnitt 4.5)

Über zusätzliche Gegenanzeigen von Cetuximab, Bevacizumab oder Capecitabin informieren Sie sich bitte in der Fachinformation dieser Arzneimittel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von <Produkt> ist auf medizinische Einrichtungen, die auf den Umgang mit zytotoxischer Chemotherapie spezialisiert sind, zu beschränken und darf nur unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Anwendung onkologischer Chemotherapie qualifiziert ist.



Aufgrund der Art und Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen darf <Produkt> nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung der Therapie bei folgenden Fällen angewendet werden:

- bei Patienten mit Risikofaktoren, insbesondere bei WHO Performance Status = 2
- in jenen seltenen Fällen, in denen eine mangelnde Befolgung der Ratschläge bezüglich des Umgangs mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen abzusehen ist (Notwendigkeit einer sofortigen und andauernden Behandlung mit Antidiarrhoika zusammen mit Einnahme großer Flüssigkeitsmengen bei Einsetzen einer verzögerten Diarrhoe). Bei diesen Patienten wird eine strikte stationäre Überwachung empfohlen.

Als Monotherapie wird <Produkt> üblicherweise im Abstand von drei Wochen verabreicht, jedoch kann bei Patienten, die einer engmaschigeren Überwachung bedürfen, oder bei Patienten mit einem besonderen Risiko für schwere Neutropenien eine wöchentliche Gabe (siehe Abschnitt 5) in Betracht gezogen werden.

Verzögert einsetzende Diarrhoe

Die Patienten sind auf das Risiko einer verzögert eintretenden Diarrhoe, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von <Produkt> bzw. jederzeit vor dem nächstfolgenden Zyklus auftreten kann, aufmerksam zu machen. Der erste flüssige Stuhlgang trat bei einer Monotherapie im Median am 5. Tag nach der Infusion auf. Bei Auftreten einer Diarrhoe müssen die Patienten umgehend ihren Arzt informieren und sofort mit einer geeigneten Therapie beginnen.

Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Diarrhoen besteht bei Patienten nach einer Strahlentherapie des Abdomens oder des Beckens, mit erheblich erhöhter Leukozytenzahl bei Therapiebeginn, mit einem Performance Status von ≥ 2 und bei Frauen. Wird die Diarrhoe nicht richtig behandelt, kann sie lebensbedrohlich sein, insbesondere bei einer gleichzeitig bestehenden Neutropenie.

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt, muss der Patient beginnen, große Mengen elektrolythaltiger Flüssigkeiten zu trinken. Eine geeignete antidiarrhoische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Die antidiarrhoische Therapie wird von jener Einrichtung verordnet, in der <Produkt> verabreicht wurde. Die Patienten sollen die verordneten Arzneimittel unmittelbar bei Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, um sofort mit der Behandlung einer Diarrhoe bei deren Auftreten beginnen zu können. Außerdem muss der Patient den behandelnden Arzt bzw. die Krankenhausabteilung, in der <Produkt> verabreicht wurde, über das Auftreten der Diarrhoe informieren.

Gegenwärtig wird als antidiarrhoische Behandlung Loperamid in hohen Dosen (4 mg als Startdosis, dann 2 mg alle zwei Stunden) empfohlen. Diese Behandlung ist bis 12 Stunden nach Auftreten des letzten flüssigen Stuhls unverändert beizubehalten.

In diesen Dosen darf Loperamid auf keinen Fall länger als durchgehend 48 Stunden (aufgrund des erhöhten Risikos eines paralytischen Ileus), aber auch nicht kürzer als 12 Stunden verabreicht werden.

Tritt die Diarrhoe zusammen mit einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) auf, ist zusätzlich zu der antidiarrhoischen Behandlung ein Breitspektrumantibiotikum zur Prophylaxe zu verabreichen.

In folgenden Fällen wird zusätzlich zur Antibiotikagabe eine Hospitalisierung zur Behandlung der Diarrhoe empfohlen:

- wenn die Diarrhoe in Verbindung mit Fieber auftritt
- bei einer schweren Diarrhoe, die eine intravenöse Rehydratation erfordert
- wenn trotz einer Therapie mit Loperamid in hohen Dosen die Diarrhoe länger als 48 Stunden anhält

Loperamid darf nicht prophylaktisch gegeben werden; auch nicht bei Patienten, bei denen es in vorangegangenen Behandlungszyklen zu einer verzögerten Diarrhoe kam.





Bei Patienten, bei denen eine schwere Diarrhoe auftrat, wird bei den nachfolgenden Behandlungszyklen eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Blut

Während der Behandlung mit <Produkt> wird eine einmal wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbilds empfohlen. Die Patienten sind über das Risiko einer Neutropenie und die Bedeutung von Fieber aufzuklären. Eine febrile Neutropenie (Körpertemperatur > 38 °C und Neutrophilenzahl ≤ 1000 Zellen/mm³) ist umgehend stationär mit intravenös zu verabreichenden Breitbandantibiotika zu behandeln.

Bei Patienten, bei denen schwere hämatologische Nebenwirkungen auftraten, wird bei den nachfolgenden Therapiezyklen eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer Diarrhoe besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Hämatotoxizität. Daher ist bei Patienten mit schwerer Diarrhoe das komplette Blutbild zu kontrollieren.

Leberfunktionstests / Eingeschränkte Leberfunktion

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus sind Leberfunktionstests durchzuführen.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten zwischen dem 1,5- und 3-fachen der Obergrenze des Normalbereichs ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2), wodurch ein erhöhtes Risiko für hämatotoxische Reaktionen besteht. Daher sind bei dieser Patientengruppe wöchentliche Kontrollen des kompletten Blutbildes durchzuführen. <Produkt> darf bei Patienten mit Bilirubinwerten über dem 3-fachen der Obergrenze des Normalbereichs nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Übelkeit und Erbrechen

Vor jeder Behandlung mit <Produkt> wird die prophylaktische Gabe eines Antiemetikums empfohlen. Es wurde häufig über Übelkeit und Erbrechen berichtet. Tritt Erbrechen im Zusammenhang mit einer verzögerten Diarrhoe auf, sind diese Patienten so rasch wie möglich stationär zu behandeln.

Akutes cholinerges Syndrom

Bei Auftreten eines akuten cholinergen Syndroms (definiert als früh einsetzende Diarrhoe und andere Anzeichen und Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Myosis und erhöhter Speichelfluss) werden, wenn nicht klinisch kontraindiziert, 0,25 mg Atropinsulfat subkutan verabreicht (siehe Abschnitt 4.8).

Vorsicht ist geboten bei Asthmapatienten. Bei Patienten mit akutem und schwerem cholinergen Syndrom in der Anamnese wird die prophylaktische Gabe von Atropinsulfat unmittelbar vor der Verabreichung weiterer Dosen von <Produkt> empfohlen.

Respiratorische Erkrankungen

Interstitielle Lungenerkrankungen in Form von Lungenfiltraten treten gelegentlich während einer Irinotecantherapie auf. Interstitielle Lungenerkrankung kann tödlich sein. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entstehung von interstitieller Lungenerkrankung im Zusammenhang stehen, umfassen die Anwendung pneumotoxischer Arzneimittel, Strahlentherapie und Kolonie stimulierende Faktoren. Patienten mit Risikofaktoren sollen vor und während einer Irinotecantherapie genau auf respiratorische Symptome untersucht werden.

Extravasation

Obwohl Irinotecan kein bekannt vesikantes Arzneimittel ist, ist Vorsicht geboten, um Extravasation zu



vermeiden. Auch die Infusionsstelle soll auf Anzeichen für Entzündung überwacht werden. Sollte Extravasation auftreten, werden eine Spülung der Stelle und die Anwendung von Eis empfohlen.

Ältere Patienten

Aufgrund der oftmals eingeschränkten biologischen Funktionen, insbesondere jener der Leber, ist die Dosierung bei älteren Patienten besonders sorgfältig zu wählen (siehe Abschnitt 4.2).

Chronisch entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss

Solange ein Darmverschluss vorliegt, dürfen Patienten nicht mit <Produkt> behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Herzerkrankungen

Myokardiale ischämische Ereignisse wurden nach Irinotecantherapie überwiegend bei Patienten berichtet, die an Herzerkrankungen, anderen bekannten Risikofaktoren für Herzerkrankungen litten oder zuvor eine zytotoxische Chemotherapie erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Folglich sind Patienten mit bekannten Risikofaktoren engmaschig zu überwachen, und Maßnahmen sind zu ergreifen, um eine Minimierung aller modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu versuchen.

Effekte von Immunsuppressiva/erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Die Anwendung von Lebend- oder attenuierte Lebendimpfstoffe bei Patienten, die durch chemotherapeutische Arzneimittel, einschließlich Irinotecan, immunsuppressiert sind, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. Die Gelbfieberimpfung darf während der Behandlung mit Irinotecan nicht durchgeführt werden. Impfungen mit anderen Lebendimpfstoffen sind bei Patienten, die Irinotecan erhalten, zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; allerdings kann die Antwort auf solche Impfstoffe abgeschwächt sein.

Sonstiges

Da das Arzneimittel Sorbitol enthält, ist es für Patienten mit einer angeborenen Fructoseintoleranz nicht geeignet.

Seltene Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Kreislaufversagen wurden bei Patienten mit Dehydratation aufgrund von Diarrhoe und/oder Erbrechen bzw. Sepsis beobachtet.

Während der Behandlung mit <Produkt> und mindestens drei Monate nach Therapieende müssen Maßnahmen zur Kontrazeption ergriffen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Irinotecan und einem starken Hemmer (z. B. Ketoconazol) oder starken Induktor (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) von CYP 3A4 kann den Stoffwechsel von Irinotecan beeinflussen und ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5) bzw. die gleichzeitige Gabe mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

neuromuskuläre Blocker

Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und einem neuromuskulären Blocker kann nicht ausgeschlossen werden. <Produkt> hat eine Anticholinesterasewirkung, und solche Arzneimittel können die neuromuskuläre Blockade von Suxamethonium verlängern bzw. die neuromuskuläre Blockade von nicht-depolarisierenden Medikamenten antagonisieren.

CYP 3A4

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen von denen bekannt ist, dass sie den Stoffwechsel eines Arzneimittels durch Cytochrom P450 3A4 hemmen .

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit einem Induktor (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) / Hemmer (z. B. Ketoconazol) dieses Stoffwechselwegs kann den Metabolismus von Irinotecan beeinflussen und ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Atazanavir-Sulfat: Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir-Sulfat, einem CYP3A4- und UGT1A1-Hemmer, kann zu einer erhöhten systemischen Exposition von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, führen. Die Ärzte sollen dies bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel beachten.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von krampfhemmenden Substanzen (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin), die CYP 3A4 induzieren, zu einer verminderten Exposition von Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glukuroniden führt sowie zu einer Verminderung der pharmakodynamischen Wirkung. Die Effekte dieser krampfhemmenden Arzneimittel reflektieren sich in einer Verkleinerung der AUC von SN-38 und SN-38G um 50 % und mehr. Zusätzlich zur Induktion des Cytochrom P450 3A Enzyms kann auch eine verstärkte Glukuronidierung und biliäre Ausscheidung eine Rolle bei der verminderten Exposition von Irinotecan und seinen Metaboliten spielen.

In einer kleinen Studie zur Pharmakokinetik (n = 5), in welcher 350 mg/m² Irinotecan gleichzeitig mit 900 mg Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) verabreicht wurde, sank die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Irinotecan, SN-38, um 42 %.

Johanniskraut vermindert die Plasmaspiegel von SN-38. Daher darf Johanniskraut nicht mit Irinotecan verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Häufige Interaktionen aller Zytotoxika

Die Anwendung von Antikoagulantien ist aufgrund erhöhten Risikos thrombotischer Ereignisse bei Tumorerkrankungen üblich. Wenn Vitamin-K-Antagonisten als Antikoagulantien angezeigt sind, wird eine häufigere Überwachung des INRs (International Normalised Ratio) notwendig. Dies ist begründet durch die enge therapeutische Breite der Vitamin-K-Antagonisten, durch die hohe intra-individuelle Variabilität der Blut-Thrombogenität und durch die Möglichkeit der Interaktion zwischen oralen Antikoagulantien und Chemotherapeutika gegen Krebs.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Gelbfieber-Impfstoffe

Risiko tödlicher generalisierter Reaktionen auf die Impfstoffe (s. Abschnitt 4.3)

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Andere attenuierte Lebendimpfstoffe (Gelbfieberimpfung kontraindiziert)

Risiko systemischer, möglicherweise tödlicher Krankheit (z. B. Infektionen). Das Risiko ist bei Patienten erhöht, die bereits wegen ihrer zugrunde liegenden Krankheit immunsuppressiert sind.

Wenden Sie einen inaktivierten Impfstoff an, wenn vorhanden (Poliomyelitis).

Phenytoin

Risiko von Exacerbation von Konvulsionen, die aus verminderter digestiver Phenytoin-Absorption resultieren, verursacht durch zytotoxische Arzneimittel..

Zu beachtende gleichzeitige Anwendung

Ciclosporin, Tacrolimus

Exzessive Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation

Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil/Folsäure, Cetuximab, Bevacizumab, Capecitabin

Siehe auch Abschnitt 4.8

5-Fluorouracil/Folsäure

Die gleichzeitige Gabe von 5-Fluorouracil/Folsäure im Rahmen eines Kombinationsschemas ändert nichts an der Pharmakokinetik von Irinotecan.

Cetuximab

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird (siehe Abschnitt 4.8 bzw. Fachinformation von Cetuximab).

Bevacizumab

In einer Studie (AVF2107g) waren die Irinotecankonzentrationen von Patienten, die <Produkt>/5-FU/FS (125 mg/m² Irinotecan, 500 mg/m² 5-FU und 20 mg/m² Leucovorin, verabreicht in wiederholten 6-Wochenzyklen, bestehend aus wöchentlicher Behandlung für 4 Wochen, gefolgt von einem 2-Wochen-Rest) alleine oder in Kombination mit Bevacizumab erhielten, vergleichbar. In einer Untergruppe der Patienten (ca. 30 pro Behandlungsarm) wurde die Konzentration von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, untersucht. Im Vergleich zu <Produkt>/5-FU/FS alleine war die Konzentration von SN-38 bei Patienten, die <Produkt>/5-FU/FS zusammen mit Bevacizumab erhielten, im Durchschnitt um 33 % höher. Wegen der hohen interindividuellen Variabilität unter den Patienten und der begrenzten Fallzahl ist es unklar, ob der beobachtete Anstieg der Plasmaspiegel von SN-38 auf Bevacizumab zurückzuführen war. Eine geringfügige Zunahme der Nebenwirkungen Durchfall (Grad 3/4) und Leukopenie trat im Bevacizumabarm auf. Über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab. (siehe Abschnitt 4.8 bzw. Fachinformationen von Bevacizumab) (siehe auch Abschnitt 4.3) Bei den Patienten, die <Produkt>/5-FU/FS zusammen mit Bevacizumab erhielten, wurde häufiger über eine Dosisreduktion von Irinotecan berichtet.

Bei den Patienten, bei denen sich unter der Kombination Bevacizumab und Irinotecan eine schwere Diarrhoe, eine Leukopenie oder Neutropenie entwickelt, muss die Irinotecandosis, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor.

Bei Tieren zeigt Irinotecan eine embryotoxische und teratogene Wirkung (Siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf den Ergebnissen der Tierstudien und dem Wirkmechanismus von Irinotecan darf <Produkt> daher während der Schwangerschaft, besonders im ersten Trimester nicht verabreicht werden, wenn nicht unbedingt erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während der Behandlung und bis 3 Monate danach effektive Verhütungsmaßnahmen ergreifen.

Fertilität

Es liegen keine Informationen für den Menschen bezüglich des Effekts von Irinotecan auf die Fertilität vor. Bei Tieren wurden Nebenwirkungen von Irinotecan auf die Fertilität des Nachwuchses dokumentiert (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan in die menschliche Muttermilch übertritt. Bei laktierenden Ratten wurde ¹⁴C-Irinotecan in der Milch nachgewiesen.

Aufgrund möglicher Nebenwirkungen bei Säuglingen darf daher während einer <Produkt> Behandlung nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Die Patienten sind vor dem möglichen Auftreten von Schwindel oder Sehstörungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von <Produkt> auftreten können, zu warnen und darauf hinzuweisen, dass Sie bei Auftreten dieser Symptome kein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen sollen.

4.8 Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch **Cetuximab** oder umgekehrt beeinflusst wird. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z. B. 88 % akneforme Hautausschläge). Über die Nebenwirkungen der Kombination von Irinotecan mit Cetuximab informieren Sie sich bitte auch in der Fachinformation von Cetuximab.

Folgende Nebenwirkungen sind bei Patienten, die mit einer **Irinotecan/Capecitabin Kombinationstherapie** behandelt wurden, zusätzlich oder häufiger als bei Patienten unter Capecitabin-Monotherapie beobachtet worden:

Sehr häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade: Thrombose/Embolie

Häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade: Überempfindlichkeitsreaktion, kardiale Ischämie/Herzinfarkt

Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4: febrile Neutropenie

Die vollständige Auflistung der Nebenwirkungen von Capecitabin finden Sie in der Fachinformation von Capecitabin.

Folgende Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 sind bei Patienten, die mit einer **Irinotecan/Bevacizumab/Capecitabin Kombinationstherapie** behandelt wurden, zusätzlich oder häufiger als bei Patienten unter Capecitabin-Monotherapie beobachtet worden:

Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4: Neutropenie, Thrombose/Embolie, Hypertonie und kardiale Ischämie/Herzinfarkt

Die vollständige Auflistung der Nebenwirkungen von Capecitabin und Bevacizumab finden Sie in der

jeweiligen Fachinformation von Capecitabin oder Bevacizumab.

Die nachfolgend genannten Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von <Produkt> zurückzuführen sind, wurden an 765 Patienten unter einer **Monotherapie** in der empfohlenen Dosierung von 350 mg/m² **und** an 145 Patienten, die mit <Produkt> **in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure** alle zwei Wochen in der empfohlenen Dosierung von 180 mg/m² behandelt wurden, erhoben.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, schwere Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Fieber ohne eine Infektion oder begleitende schwere Neutropenie, vorübergehende Erhöhungen der Serumspiegel von SGPT, SGOT, alkalischer Phosphatase und Bilirubin. Andere leichte Nebenwirkungen umfassten Anorexie, Bauchschmerzen und Mukositis.

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), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten wurden Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Kreislaufversagen bei Patienten beobachtet, die unter einer Sepsis litten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie stellt einen dosisbegrenzenden toxischen Effekt dar.

Die Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ. Im Median wurde bei den Neutrophilen der Nadir am 8. Tag erreicht, unabhängig vom verwendeten Therapieschema (Monotherapie oder Kombinationstherapie).

Bei einer Monotherapie

Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % schwer (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³). Von den auswertbaren Zyklen wiesen 18 % eine Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm³ auf, darunter 7,6 % mit einer Anzahl von < 500 Zellen/mm³.

Eine vollständige Erholung wurde gewöhnlich bis zum 22. Tag erreicht.

Fieber zusammen mit einer schweren Neutropenie wurde bei 6,2 % der Patienten und 1,7 % der Zyklen beobachtet.

Infektionen traten bei etwa 10,3 % der Patienten (2,5 % der Zyklen) auf, wobei diese bei etwa 5,3 % der Patienten (1,1 % der Zyklen) mit einer schweren Neutropenie im Zusammenhang standen und in zwei Fällen tödlich verliefen.

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

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

Nahezu alle Patienten zeigten eine Erholung bis zum 22. Tag.

Bei einer Kombinationstherapie

Eine Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % schwer (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³). Von den auswertbaren Zyklen wiesen 67,3 % eine Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm³ auf, darunter 2,7 % mit einer Anzahl von < 500 Zellen/mm³.

Eine vollständige Erholung wurde gewöhnlich innerhalb von 7 - 8 Tagen erreicht.

Fieber zusammen mit einer schweren Neutropenie wurde bei 3,4 % der Patienten und 0,9 % der Zyklen

beobachtet.

Infektionen traten bei etwa 2 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) auf, wobei diese bei etwa 2,1 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) mit einer schweren Neutropenie im Zusammenhang standen; in einem Fall mit tödlichem Verlauf.

Über eine Anämie wurde bei etwa 97,2 % der Patienten (2,1 % mit Hämoglobinwerten < 8 g/dl) berichtet. Eine Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 32,6 % der Patienten und 21,8 % der Zyklen beobachtet, wobei keine schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Zellen/mm³) auftrat.

Seit der Markteinführung von <Produkt> wurde über einen Fall einer peripheren Thrombozytopenie mit Antitrombozytenantikörpern berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich wurde über milde allergische Reaktionen berichtet sowie in seltenen Fällen über anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

Erkrankungen des Nervensystems

Seit der Markteinführung wurde sehr selten über vorübergehende Sprachstörungen im Zusammenhang mit <Produkt> Infusionen berichtet.

Herzerkrankungen

Es wurde selten über Bluthochdruck während und nach der Infusion berichtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich tritt während einer Irinotecantherapie eine interstitielle Lungenerkrankung in Form von Lungeninfiltraten auf. Über früh einsetzende Effekte wie Dyspnoe wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Verzögert einsetzende Diarrhoe

Diarrhoe (die mehr als 24 Stunden nach Verabreichung auftritt) stellt einen dosisbegrenzenden toxischen Effekt von <Produkt> dar.

Bei einer Monotherapie

Eine schwere Diarrhoe wurde bei 20 % der Patienten, die den Empfehlungen zur Behandlung der Diarrhoe folgten, beobachtet. Bei 14 % der auswertbaren Zyklen trat eine schwere Diarrhoe auf. Der erste flüssige Stuhl trat im Median am 5. Tag nach der Infusion von <Produkt> auf.

Bei einer Kombinationstherapie

Eine schwere Diarrhoe wurde bei 13,1 % der Patienten, die den Empfehlungen zur Behandlung einer Diarrhoe folgten, beobachtet. Bei 3,9 % der auswertbaren Zyklen trat eine schwere Diarrhoe auf. Gelegentlich wurde über Fälle einer pseudomembranösen Colitis berichtet, von denen ein Fall bakteriologisch (*Clostridium difficile*) bestätigt wurde.

Übelkeit und Erbrechen

Bei einer Monotherapie



Bei etwa 10 % der Patienten, die mit einem Antiemetikum behandelt wurden, waren Übelkeit und Erbrechen schwer.

Bei einer Kombinationstherapie

Übelkeit und Erbrechen in schwerwiegender Form wurden mit geringerer Häufigkeit (2,1 bzw. 2,8 % der Patienten) beobachtet.

Dehydratation

Es wurde über Fälle von Dehydratation, üblicherweise in Verbindung mit Diarrhoe und/oder Erbrechen, berichtet.

Selten wurden Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Kreislaufversagen bei Patienten beobachtet, die unter einer Dehydratation im Zusammenhang mit Diarrhoe und/oder Erbrechen litten.

Andere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Obstipation wurde in Verbindung mit der Gabe von <Produkt> und/oder Loperamid beobachtet und zwar:

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

Selten wurde über Fälle von Störungen der Darmassage, Ileus oder gastrointestinalen Blutungen bzw. von Kolitis (einschließlich Typhlitis, ischämische und ulcerative Kolitis) berichtet. Über Darmperforationen wurde ebenfalls selten berichtet. Andere leichte Nebenwirkungen umfassten Anorexie, Bauchschmerzen und Mukositis.

Seltene Fälle von symptomatischer oder asymptomatischer Pankreatitis wurden während der Irinotecan Behandlung beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Eine Alopezie trat sehr häufig auf und war reversibel. Über milde Hautreaktionen wurde ebenfalls gelegentlich berichtet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Es wurde über früh einsetzende Effekte wie Muskelkontraktionen oder -krämpfe und Parästhesien berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Akutes cholinerges Syndrom

Ein vorübergehendes, schweres akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der Patienten unter einer Monotherapie und bei 1,4 % der Patienten unter einer Kombinationstherapie beobachtet.

Als Hauptsymptome, die während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion mit <Produkt> auftraten, wurden früh einsetzende Diarrhoen mit verschiedenen anderen Symptomen wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotonie, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörung, Pupillenverengung, Tränenfluss und erhöhter Speichelfluss beschrieben. Diese Symptome verschwanden nach Atropinverabreichung wieder (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Asthenie war bei weniger als 10 % der Patienten unter einer Monotherapie und bei 6,2 % der Patienten unter einer Kombinationstherapie schwerwiegend.

Ein kausaler Zusammenhang zu <Produkt> konnte nicht eindeutig belegt werden. Fieber ohne eine Infektion oder begleitende schwere Neutropenie trat bei 12 % der Patienten unter einer Monotherapie und bei 6,2 % der Patienten unter einer Kombinationstherapie auf. Milde Reaktionen an der Infusionsstelle



wurden ebenfalls gelegentlich beobachtet.

Untersuchungen

Bei der Monotherapie wurden vorübergehende, leichte bis mittelschwere Erhöhungen der Serumspiegel von Transaminasen bei 9,2 %, alkalischer Phosphatase bei 8,1 % und Bilirubin bei 1,8 % der Patienten ohne progressive Lebermetastasen beobachtet.

Ein vorübergehender, milder bis mäßiger Anstieg des Serumkreatininspiegels wurde bei 7,3 % der Patienten beobachtet.

Bei der Kombinationstherapie wurden vorübergehende Erhöhungen der Serumspiegel (Grad 1 und Grad 2) von SGPT bei 15 %, SGOT bei 11 %, alkalischer Phosphatase bei 11 % und Bilirubin bei 10 % der Patienten ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Eine vorübergehende Erhöhung auf Grad 3 wurde bei 0 % der Patienten für SGPT, 0 % für SGOT, 0 % für alkalische Phosphatase und 1 % für Bilirubin beobachtet. Grad 4 wurde nicht beobachtet.

In sehr seltenen Fällen wurde über einen vorübergehenden Anstieg der Amylase und/oder Lipase berichtet. Weiters wurde in seltenen Fällen über Hypokaliämie und Hyponatriämie berichtet, meistens im Zusammenhang mit dem Auftreten von Diarrhoe und Erbrechen.

4.9 Überdosierung

Es liegen Berichte über Überdosierungen mit Dosen vor, die bis etwa zum zweifachen der empfohlenen therapeutischen Dosis liegen und tödlich sein können. Die dabei festgestellten Nebenwirkungen waren im Wesentlichen schwere Neutropenie und schwere Diarrhoe. Ein Antidot gegen <Produkt> ist nicht bekannt. Die bestmögliche unterstützende Versorgung ist erforderlich, um eine Dehydratation aufgrund von Durchfall zu verhindern sowie zur Behandlung möglicher infektiöser Komplikationen.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Daten

Die Intensität der hauptsächlich aufgetretenen Toxizitäten von <Produkt> (z. B. Leukoneutropenie und Diarrhoe) steht im Zusammenhang mit der Exposition (AUC) mit der Muttersubstanz bzw. dem Metaboliten SN-38. Bei der Monotherapie wurden signifikante Korrelationen zwischen der hämatologischen Toxizität (Abnahme der Leukozyten- und Neutrophilenzahl zum Zeitpunkt des Nadirs) oder dem Schweregrad der Diarrhoe und den AUC-Werten sowohl von Irinotecan als auch dessen aktiven Metaboliten SN-38 beobachtet.

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. Eine spezifische Variation des UGT1A1-Gens schließt einen Polymorphismus in der Promotorregion, bekannt als UGT1A1*28-Variation, ein. Diese Variation und andere angeborene Mängel bei der UGT1A1-Expression (wie das Crigler-Najjar- und Gilbert's-Syndrom) sind mit verringerter Aktivität dieser Enzyme assoziiert. Daten aus einer Metaanalyse deuten an, dass Einzelpersonen mit Crigler-Najjar-Syndrom (Typ 1 und 2) oder solche, die homozygot für UGT1A1*28-Allele sind (Gilbert's-Syndrom), ein erhöhtes Risiko hämatologischer Toxizität haben (Grad 3 und 4), wenn zuvor Irinotecan in mäßigen oder hohen Dosen verabreicht wurden (> 150 mg/m²). Eine Verbindung zwischen dem UGT1A1-Genotyp und dem Auftreten von durch Irinotecan induzierter Diarrhö wurde nicht nachgewiesen.

Patienten, die bekanntermaßen homozygot für UGT1A1*28 sind, sollen die normale angezeigte Startdosis



Irinotecan verabreicht werden. Jedoch sollen auch diese Patienten hinsichtlich hämatologischer Toxizitäten überwacht werden. Bei Patienten, bei denen bei vorherigen Behandlungen hämatologische Toxizitäten auftraten, soll eine verringerte Startdosis Irinotecan in Betracht gezogen werden. Die genaue Verringerung der Startdosis bei dieser Patientenpopulation ist nicht bekannt und jede nachfolgende Dosismodifizierung soll auf der Toleranz des Patienten gegenüber der Behandlung beruhen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Zu diesem Zeitpunkt liegen keine ausreichenden Daten vor, um den klinischen Nutzen einer UGT1A1-Genotypisierung bewerten zu können.

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

