Irinotecan Hospira 20 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O entsprechend 17,33 mg Irinotecan.
1 Durchstechflasche mit 2 ml enthält 40 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O.
1 Durchstechflasche mit 5 ml enthält 100 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O.
1 Durchstechflasche mit 25 ml enthält 500 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H_2O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sorbitol (E420): 45,0 mg/ml.
Jede 40 mg/2 ml Durchstechflasche enthält 0,069 mg/ml Natrium (0,14 mg).
Jede 100 mg/5 ml Durchstechflasche enthält 0,071 mg/ml Natrium (0,35 mg).
Jede 500 mg/25 ml Durchstechflasche enthält 0,071 mg/ml Natrium (1,77 mg).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung
pH: 3,0 – 3,8
Osmolarität: 276 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Irinotecan ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom

- In Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie für eine fortgeschrittene Erkrankung
- Als Monotherapie bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem etablierten, 5-Fluorouracil enthaltenden Behandlungsregime nicht angesprochen haben.

In Kombination mit Cetuximab ist Irinotecan indiziert bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom vom KRAS-Wildtyp, der den Rezeptor für den Epidermal Growth Factor (EGF-Rezeptor) exprimiert, wenn vorher keine Behandlung der metastasierten Erkrankung stattfand oder wenn der Patient auf eine vorangegangene irinotecanhaltige zytotoxische Chemotherapie nicht angesprochen hat (siehe Abschnitt 5.1).
In Kombination mit 5-FU, Folinsäure und Bevacizumab ist Irinotecan für die First Line Therapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom indiziert.
In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab ist Irinotecan für die First Line Therapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur für Erwachsene.
Die verdünnte Irinotecan-Infusionslösung soll in eine periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Empfohlene Dosierung

Die in dieser Fachinformation erwähnten Irinotecan-Dosen beziehen sich auf Irinotecan-HCl·3 H_2O in mg.

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten)

Die empfohlene Dosierung von Irinotecanhydrochlorid beträgt 350 mg/m^2 als intravenöse Infusion über 30 – 90 Minuten alle 3 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecanhydrochlorid in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS) wurde für die folgenden Dosierungsschemata beurteilt (siehe Abschnitt 5.1):

- Irinotecan plus 5-FU/FS alle 2 Wochen

Die empfohlene Dosierung von Irinotecan beträgt 180 mg/m^2 verabreicht einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten, gefolgt von einer Infusion mit Folinsäure und 5-Fluorouracil.
Die Dosierung und Art der Anwendung von gleichzeitig verabreichtem Cetuximab sind der Produktinformation für dieses Arzneimittel zu entnehmen. Normalerweise wird die gleiche Irinotecandosis verabreicht wie in den letzten Zyklen des vorausgegangenen irinotecanhaltigen Regimes. Zwischen dem Abschluss der Cetuximab-Infusion und der Verabreichung von Irinotecan muss ein mindestens einstündiges Intervall eingehalten werden.
Die Dosierung und Art der Anwendung von gleichzeitig verabreichtem Bevacizumab sind der Fachinformation dieses Arzneimittels zu entnehmen.
Die Dosierung und Art der Anwendung von gleichzeitig verabreichtem Capecitabin: Siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Abschnitte in der Fachinformation von Capecitabin.

Dosisanpassung

Irinotecan darf erst nach angemessener Erholung aller Nebenwirkungen auf Grad 0 oder 1 gemäß NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) Klassifizierung sowie nach vollständigem Abklingen der behandlungsbedingten Diarrhö verabreicht werden.
Zu Beginn einer nachfolgenden Infusionsbehandlung muss die Dosis von Irinotecan und gegebenenfalls von 5-FU dem schwersten Grad von Nebenwirkungen entsprechend, die bei der vorangegangenen Infusion beo-

bachtet wurden, verringert werden. Die Behandlung muss um 1 bis 2 Wochen hinausgeschoben werden, um die Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.
Bei den folgenden Nebenwirkungen muss eine Dosisreduktion von 15 bis 20% für Irinotecan und/oder gegebenenfalls 5-FU vorgenommen werden:

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

Empfehlungen für die Anpassung der Cetuximab-Dosis bei einer Kombinationstherapie mit Irinotecan sind der Produktinformation dieses Arzneimittels zu entnehmen.
Für Kombinationstherapien von Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit Capecitabin wird in der Fachinformation für dieses Arzneimittel eine Reduktion der Initialdosis auf 2-mal täglich 800 mg/m^2 empfohlen. Ferner sind die Empfehlungen für Dosismodifikationen bei Kombinationsregimen in der Fachinformation von Capecitabin zu beachten.

Behandlungsdauer

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Monotherapie

Die Anfangsdosis von Irinotecanhydrochlorid richtet sich bei Patienten mit WHO-Performance-Status ≤2 nach dem Bilirubinspiegel im Blut (bis zum 3-fachen des oberen Normalwerts). 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. In dieser Patientengruppe ist das große Blutbild daher wöchentlich zu kontrollieren.

- Bei Patienten mit einem Bilirubinspiegel bis zum 1,5-fachen des oberen Normalwerts beträgt die empfohlene Dosierung von Irinotecanhydrochlorid 350 mg/m^2
- Bei Patienten mit einem Bilirubinspiegel zwischen dem 1,5-fachen und dem 3-fachen des oberen Normalwerts beträgt die empfohlene Dosierung von Irinotecanhydrochlorid 200 mg/m^2.
- Patienten mit einem Bilirubinspiegel über dem 3-fachen des oberen Normalwerts dürfen nicht mit Irinotecanhydrochlorid behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Studien bei älteren Patienten durchgeführt. Die Dosis sollte jedoch bei dieser Patientengruppe aufgrund der größeren Häufigkeit eingeschränkter biologischer Funktionen sorgfältig gewählt werden. Diese Patientengruppe bedarf einer besonders intensiven Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4)
- Bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Irinotecanhydrochlorid 3 H2O oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Bilirubinwerte > 3-fach des oberen Normalwerts (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Störung der Knochenmarkfunktion
- WHO-Performance-Status > 2
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5)
- Weitere Gegenanzeigen von Cetuximab, Bevacizumab und Capecitabin sind der Fachinformation dieser Arzneimittel zu entnehmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Irinotecan ist auf medizinische Einrichtungen zu beschränken, die auf die Verabreichung von zytotoxischer Chemotherapie spezialisiert sind und darf nur unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der für die Anwendung von Chemotherapie gegen Krebs qualifiziert ist.
Angesichts der Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen ist Irinotecan in den folgenden Fällen nur nach Abwägung des erwarteten Nutzens gegen die möglichen therapeutischen Risiken zu verordnen:

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

Wenn Irinotecan als Monotherapie angewendet wird, wird es üblicherweise mit dem dreiwöchigen Dosierungsschema verordnet. Jedoch kann bei Patienten, die einer engmaschigeren Überwachung bedürfen oder die ein besonderes Risiko für eine schwere Neutropenie aufweisen, ein wöchentliches Dosierungsschema in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5).

Verzögert einsetzende Diarrhö

Die Patienten sind über das Risiko einer verzögert einsetzenden Diarrhö in Kenntnis zu setzen, d. h. die Diarrhö kann mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan und jederzeit vor der nächsten Verabreichung auftreten. Bei einer Monotherapie betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls 5 Tage nach der Infusion von Irinotecan. Die Patienten müssen ihren Arzt schnell über das Auftreten einer Diarrhö informieren und sofort mit der entsprechenden Therapie beginnen.

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

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt, sollte der Patient beginnen, große Mengen elektrolythaltiger Flüssigkeit zu trinken und eine geeignete antidiarrhöische Therapie muss unverzüglich eingeleitet werden. Angemessene Vorkehrungen sind zu treffen, um sicherzustellen, dass der Arzt, der Irinotecan verabreichte, auch die antidiarrhöische Therapie verordnet. Die Patienten müssen die verordneten Arzneimittel nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, damit die Diarrhö behandelt werden kann, sobald sie auftritt. Außerdem müssen sie den behandelnden Arzt oder die Einrichtung, in der Irinotecan verabreicht wurde, informieren, sobald/wenn eine Diarrhö auftritt.

Die gegenwärtig empfohlene antidiarrhöische Behandlung besteht aus hohen Dosen von Loperamid (4 mg als Startdosis, danach 2 mg alle 2 Stunden). Diese Behandlung muss nach dem letzten flüssigen Stuhlgang für 12 Stunden fortgesetzt werden und darf nicht abgeändert werden. Wegen des Risikos eines paralytischen Ileus darf Loperamid in dieser Dosierung keinesfalls für mehr als 48 aufeinander folgende Stunden verabreicht werden und die Behandlung muss mindestens 12 Stunden dauern.

Zusätzlich zur antidiarrhöischen Behandlung sollte prophylaktisch ein Breitbandantibiotikum gegeben werden, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie verbunden ist (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm^3).

Zusätzlich zur antibiotischen Behandlung 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 Behandlung mit hochdosiertem Loperamid fortbesteht.

Loperamid darf nicht prophylaktisch gegeben werden, auch nicht bei Patienten, bei denen während vorangegangener Verabreichungen des Arzneimittels eine verzögert einsetzende Diarrhö aufgetreten ist.

Bei Patienten, bei denen eine schwere Diarrhö aufgetreten ist, wird für nachfolgende Behandlungszyklen eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Hämatologie

Während der Behandlung mit Irinotecan wird eine wöchentliche Überwachung des großen Blutbilds empfohlen. Die Patienten sind über das Risiko einer Neutropenie und die Bedeutung von Fieber aufzuklären. Eine febrile Neutropenie (Temperatur > 38°C und Neutrophilenzahl ≤ 1000 Zellen/mm^3) ist dringend im Krankenhaus mit intravenösen Breitbandantibiotika zu behandeln.

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

Bei Patienten mit schwerer Diarrhö besteht ein erhöhtes Risiko von Infektionen und hämatologischer Toxizität. Bei diesen Patienten muss das große Blutbild bestimmt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Behandlungszyklus müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten, die vom 1,5- bis 3-fachen des oberen Normalwerts reichen, ist aufgrund der verminderten Irinotecan-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) und folglich eines erhöhten Hämatotoxizitätsrisikos in dieser Population eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbildes durchzuführen.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten von mehr als dem 3-fachen des oberen Normalwerts siehe Abschnitt 4.3.

Übelkeit und Erbrechen

Vor jeder Verabreichung von Irinotecan wird die prophylaktische Behandlung mit einem Antiemetikum 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 Anzeichen und Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Miosis und Speichelfluss), sollte, sofern nicht klinisch kontraindiziert, Atropinsulfat (0,25 mg subcutan) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Behandlung von Patienten mit Asthma ist Vorsicht geboten. Bei Patienten, die ein akutes und schweres cholinerges Syndrom erleiden, wird für die nachfolgende Verabreichung von Irinotecan die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat empfohlen.

Erkrankungen der Atemwege

Während der Irinotecan-Therapie tritt gelegentlich eine interstitielle Lungenerkrankung auf, die sich in Form von pulmonalen Infiltraten darstellt. Eine interstitielle Lungenerkrankung kann tödlich verlaufen. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung von pneumotoxischen Arzneimitteln, Strahlentherapie und koloniestimulierenden Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren sind vor und während der Irinotecan-Therapie engmaschig auf respiratorische Symptome zu überwachen.

Extravasation

Obwohl Irinotecan kein bekannt gewebsnekrotisierendes Arzneimittel ist, ist Vorsicht geboten, um Extravasation zu vermeiden und die Infusionsstelle sollte auf Anzeichen für Entzündung überwacht werden. Sollte Extravasation auftreten, werden eine Spülung der Stelle und die Anwendung von Eis empfohlen.

Herzerkrankungen

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

Folglich sollten Patienten mit bekannten Risikofaktoren engmaschig überwacht werden, und Maßnahmen sollten ergriffen werden, 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 attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die durch chemotherapeutische Arzneimittel einschließlich Irinotecan immunsuppressiert sind, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen.

Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten vermieden werden, die Irinotecan erhalten. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; allerdings kann die Antwort auf solche Impfstoffe abgeschwächt sein.

Ältere Patienten

Aufgrund einer größeren Häufigkeit verminderter biologischer Funktionen, zum Beispiel der Leberfunktion, bei älteren Patienten, sollte die Anpassung der Irinotecan-Dosis bei dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung oder Darmverschluss

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

In dieser Patientengruppe wurden keine Untersuchungen durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstige

Da dieses Arzneimittel Sorbitol enthält, ist es für Patienten mit angeborener Fruktose-Intoleranz nicht geeignet.

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

Kontrazeptive Maßnahmen müssen während und mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit einem starken Inhibitor (z. B. Ketoconazol) oder Induktor (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und neuromuskulär blockierenden Wirkstoffen kann nicht ausgeschlossen werden. Irinotecan ist eine Anticholinesterase und Arzneimittel, die eine Anticholinesterase-Aktivität aufweisen, können die neuromuskulär blockierenden Wirkungen von Suxamethonium verlängern und die neuromuskuläre Blockade von nicht- depolarisierenden Arzneimitteln antagonisieren.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die gleichzeitige Verabreichung von Cytochrom P450 3A- (CYP3A-) induzierenden Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin) zu einer reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid führt und die pharmakodynamischen Wirkungen verringert. Die Wirkungen solcher Antikonvulsiva zeigten sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38G um 50% oder mehr. Zusätzlich zur Induktion von CYP3A-Enzymen könnte eine verstärkte Glucuronidierung und eine verstärkte biliäre Exkretion bei der reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten eine wichtige Rolle spielen.

Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Irinotecan, zu einer Verminderung der AUC von APC um 87% und einer Erhöhung der AUC von

SN-38 um 109% führte. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen die Metabolisierung von Arzneimitteln durch CYP3A4 hemmen (z. B. Ketoconazol) oder induzieren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin), ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von Irinotecan mit einem Inhibitor/Induktor dieses Stoffwechselweges kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
In einer kleinen pharmakokinetischen Studie (n = 5), in der 350 mg/m^2 Irinotecan gleichzeitig mit 900 mg Johanniskraut (Hypericum perforatum) verabreicht wurde, wurde eine Senkung der Plasmakonzentration des aktiven Irinotecan- Metaboliten SN-38 um 42% beobachtet.
Johanniskraut senkt die Plasmaspiegel von SN-38. Infolgedessen darf Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotecan verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).
Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan und 5-Fluorouracil/Folinsäure in einem Kombinationsregime verändert die Pharmakokinetik von Irinotecan nicht.
Es gibt keinen Hinweis auf eine gegenseitige Beeinflussung des Sicherheitsprofils zwischen Irinotecan und Cetuximab.
Wie die Ergebnisse einer diesbezüglichen Interaktionsstudie zeigten, hat Bevacizumab keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Irinotecan und dessen aktiven Metaboliten SN-38. Eine Erhöhung der Toxizität aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften kann jedoch nicht ausgeschlossen werden..

Atazanavir-Sulfat

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

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 der INR (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 generalisierter Reaktionen auf die Impfstoffe

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

- Attenuierte Lebendimpfstoffe (ausgenommen Gelbfieber): Risiko systemischer, möglicherweise tödlicher Krankheit (z. B. Infektionen). Das Risiko ist bei Patienten erhöht, die bereits wegen ihrer zugrunde liegenden Krankheit immunsupprimiert sind.

Anwendung von inaktivierten Impfstoffen, wenn vorhanden (Poliomyelitis)

- Phenytoin: Risiko der Exacerbation von Krampfanfällen, die aus verminderter degestiver Phenytoin-Absorption resultieren, verursacht durch zytotoxische Arzneimittel

Zu beachtende gleichzeitige Anwendung

- Ciclosporin, Tacrolimus: Exzessive Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Irinotecan darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Irinotecan aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Die Vorteile der Behandlung sollten gegen die möglichen Risiken für den Fötus für jeden individuellen Fall abgewogen werden.

Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während der Behandlung und bis zu 1 Monat bzw.3 Monate nach der Behandlung effektive Verhütungsmaßnahmen ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).
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 beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Bei säugenden Ratten wurde ^{14}C-markiertes Irinotecan in die Milch ausgeschieden. Irinotecan ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Die Patienten sollten vor dem möglichen Auftreten von Schwindel oder Sehstörungen gewarnt werden, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan auftreten können und angewiesen werden, beim Auftreten dieser Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan. Es gibt keinen Hinweis

auf eine gegenseitige Beeinflussung des Sicherheitsprofils durch Irinotecan und Cetuximab. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich beobachteten Nebenwirkungen waren unter Cetuximab zu erwarten (z. B. akneartiger Hautausschlag in 88% der Fälle). Daher wird auf die Fachinformation von Cetuximab verwiesen.
Angaben über Nebenwirkungen dieses Arzneimittels bei Kombination mit Bevacizumab sind der Fachinformation von Bevacizumab zu entnehmen.
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 gesehen, ein: Sehr häufige Nebenwirkungen aller Schweregrade: Thrombose/Embolie; häufige Nebenwirkungen aller Schweregrade: Überempfindlichkeitsreaktion, kardiale Ischämie/Herzinfarkt; häufige Nebenwirkung des 3. und 4. Schweregrades: febrile Neutropenie.
Umfassende Informationen über die Nebenwirkungen von Capecitabin sind der Fachinformation von Capecitabin zu entnehmen.
Nebenwirkungen des 3. und 4. Schweregrades unter einer Kombinationstherapie mit Capecitabin, Irinotecan und Bevacizumab zusätzlich zu den unter einer Capecitabin-Monotherapie oder verglichen mit einer Capecitabin-Monotherapie mit größerer Häufigkeit beobachteten Nebenwirkungen: Häufige Nebenwirkungen des 3. und 4. Schweregrades: Neutropenie, Thrombose/Embolie, Hypertonie, kardiale Ischämie/Herzinfarkt. Umfassende Informationen über Nebenwirkungen von Capecitabin und Bevacizumab sind der entsprechenden Fachinformation von Capecitabin oder Bevacizumab zu entnehmen.
Über die folgenden Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Verabreichung von Irinotecan in Zusammenhang stehen, wurde bei 765 Patienten bei einer empfohlenen Dosierung von 350 mg/m^2 als Monotherapie sowie bei 145 Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FS alle 2 Wochen in der empfohlenen Dosierung von 180 mg/m^2 behandelt wurden, berichtet.
Die Nebenwirkungen wurden in der nachfolgenden Tabelle mit Häufigkeiten gemäß der MedDRA-Konvention zusammengefasst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad angegeben.
Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten: < 1/10.000;
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Organklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Bei Patienten mit Sepsis wurde Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislauf-Versagen beobachtet.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie (reversibel und nicht kumulativ) Anämie Thrombozytopenie (unter einer Kombinationstherapie) Infektiöse Episoden (unter Monotherapie)
	Häufig	Febrile Neutropenie Infektiöse Episoden (unter einer Kombinationstherapie) Infektiöse Episoden in Verbindung mit schwerer Neutropenie (in 3 Fällen mit letalem Ausgang) Thrombozytopenie (unter Monotherapie)
	Sehr selten	Periphere Thrombozytopenie mit Antikörpern gegen Thrombozyten in einem Fall
	Nicht bekannt	Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Leichte allergische Reaktionen
	Selten	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Tumorlyse-Syndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten	Vorübergehende Sprachstörungen
Herzerkrankungen	Selten	Hypertonie während oder nach der Infusion
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung, die in Form von Lungeninfiltraten in Erscheinung tritt Frühzeitig einsetzende Wirkungen wie Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Schwere, verzögert einsetzende Diarrhö Starke Übelkeit und Erbrechen (unter Monotherapie)
	Häufig	Starke Übelkeit und Erbrechen (unter einer Kombinationstherapie) Zeitweise Dehydratation (im Gefolge von Durchfall und/oder Erbrechen)

		Obstipation (durch Irinotecanhydrochlorid und/oder Loperamid)
	Gelegentlich	Pseudomembranöse Kolitis (ein Fall wurde bakteriologisch belegt: Clostridium difficile) Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislauf- Versagen infolge von Dehydratation durch Diarrhö und/oder Erbrechen Intestinale Obstruktion, paralytischer Ileus oder Blutungen im Magen-Darm-Trakt
	Selten	Kolitis einschließlich Typhlitis, ischämischer und ulzeröser Kolitis Intestinale Perforation Andere leichte Nebenwirkungen wie Anorexie, Bauchschmerzen und Mukositis Symptomatische oder asymptomatische Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
	Gelegentlich	Leichte Hautreaktion
	Nicht bekannt	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Frühzeitig einsetzende Nebenwirkungen wie Muskelkontraktion oder Krämpfe und Parästhesie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber ohne Infektion und ohne konkomitierende, schwere Neutropenie (unter Monotherapie)
	Häufig	Schweres, vorübergehendes akutes cholinerges Syndrom (Hauptsymptome: frühzeitig einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Symptome wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotonie, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörungen, Pupillenverengung, Tränensekretion und verstärkter Speichelfluss) Asthenie Fieber ohne Infektion und ohne konkomitierende, schwere Neutropenie (unter einer Kombinationstherapie)
	Gelegentlich	Reaktionen an der Infusionsstelle
Untersuchungen	Sehr häufig	Bei der Kombinationstherapie wurden vorübergehende Serumspiegel (Grad 1 und 2) entweder der ALT, der AST, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins ohne progressive Lebermetastasen beobachtet.
	Häufig	Bei der Monotherapie wurden vorübergehende, leichte bis mäßige Anstiege der Serumspiegel von ALT, AST, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Vorübergehender, leichter bis mäßiger Anstieg der Kreatininspiegel im Serum Bei Kombinationstherapie: Vorübergehende Grad 3 Bilirubinspiegel im Serum
	Selten	Hypokaliämie Hyponatriämie
	Sehr selten	Erhöhte Amylase- und/oder Lipasespiegel

Die häufigsten (≥ 1/10) dosisbegrenzenden Nebenwirkungen von Irinotecan sind die verzögert einsetzende Diarrhö, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung auftritt, und Erkrankungen des Blutes wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

Ein schweres, vorübergehendes akutes cholinerges Syndrom war häufig zu beobachten. Hauptsymptome waren frühzeitig einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Symptome wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotonie, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörungen, Pupillenverengung, Tränensekretion und verstärkter Speichelfluss. Diese Symptome treten während oder in den ersten 24 Stunden nach der Infusion von Irinotecan auf und bilden sich nach Verabreichung von Atropin wieder zurück (siehe Abschnitt 4.4).

Verzögert einsetzende Diarrhö

– Monotherapie: Schwere Diarrhö wurde bei 20% der Patienten beobachtet, die sich an die Empfehlungen für den Umgang mit Diarrhö hielten. In 14% der auswertbaren Behandlungszyklen trat eine schwere Diarrhö auf. Die mediane Zeitspanne bis zum Einsetzen des ersten flüssigen Stuhls betrug 5 Tage nach der

Infusion von Irinotecanhydrochlorid.
– Kombinationstherapie: Schwere Diarrhö wurde bei 13,1% der Patienten beobachtet, die sich an die Empfehlungen für den Umgang mit Diarrhö hielten. In 3,9% der auswertbaren Behandlungszyklen trat eine schwere Diarrhö auf.

Erkrankungen des Blutes

Neutropenie

Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ. Die mediane Zeitspanne bis zum Nadir betrug sowohl unter einer Monotherapie als auch unter einer Kombinationstherapie 8 Tage.

– Monotherapie: Neutropenie wurde bei 78,7% der Patienten beobachtet und war bei 22,6% der Patienten stark ausgeprägt (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm^3). In 18% der auswertbaren Behandlungszyklen lag die Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm^3, in 7,6% unter 500 Zellen/mm^3. Eine vollständige Genesung trat gewöhnlich innerhalb von 22 Tagen ein. Über Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 6,2% der Patienten und bei 1,7% der Behandlungszyklen berichtet. Zu Infektionsepisoden kam es bei ca. 10,3% der Patienten (2,5% der Behandlungszyklen). Diese Infektionen gingen bei ca. 5,3% der Patienten (1,1% der Behandlungszyklen) mit einer schweren Neutropenie einher und hatten in 2 Fällen einen letalen Ausgang.
– Kombinationstherapie: Neutropenie wurde bei 82,5% der Patienten beobachtet und war bei 9,8% der Patienten stark ausgeprägt (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm^3). In 67,3% der auswertbaren Behandlungszyklen lag die Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm^3, in 2,7% unter 500 Zellen/mm^3. Eine vollständige Genesung trat gewöhnlich innerhalb von 7 - 8 Tagen ein.

Über Fieber mit Neutropenie wurde bei 3,4% der Patienten und bei 0,9% der Behandlungszyklen berichtet.
Zu Infektionsepisoden kam es bei ca. 2% der Patienten (0,5% der Behandlungszyklen). Diese Infektionen gingen bei ca. 2,1% der Patienten (0,5% der Behandlungszyklen) mit einer schweren Neutropenie einher und führten in einem Fall zum Tod.

Anämie

– Monotherapie: Über Anämie wurde bei ca. 58,7% der Patienten berichtet (8% mit Hämoglobinwerten < 8 g/dl und 0,9% mit Hämoglobinwerten < 6,5 g/dl).
– Kombinationstherapie: Über Anämie wurde bei 97,2% der Patienten berichtet (2,1% mit Hämoglobinwerten < 8 g/dl).

Thrombozytopenie

– Monotherapie: Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm^3) wurde bei 7,4% der Patienten und 1,8% der Behandlungszyklen beobachtet. Bei 0,9% der Patienten und 0,2% der Behandlungszyklen war die Thrombozytenzahl ≤ 50.000 Zellen/mm^3. In fast allen Fällen kam es innerhalb von 22 Tagen zur Genesung.
– Kombinationstherapie: Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm^3) wurde bei 32,6% der Patienten und 21,8% der Behandlungszyklen beobachtet. Es wurden keine schweren Thrombozytopenien (< 50.000 Zellen/mm^3) beobachtet.

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung wurde über einen Fall einer peripheren Thrombozytopenie mit der Bildung von Thrombozytenantikörpern berichtet.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel
ATC-Code: L01XX19

Experimentelle Daten

Irinotecan ist ein halbsynthetisches Derivat von Camptothecin. Es handelt sich um einen antineoplastischen

Wirkstoff, der als spezifischer Hemmstoff der DNA- Topoisomerase I wirkt. Irinotecan wird in den meisten Geweben durch Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich in gereinigter Topoisomerase I als aktiver als Irinotecan und gegen mehrere humane und murine Tumorzelllinien als zytotoxischer als Irinotecan erwies. Die Hemmung der DNA-Topoisomerase I durch Irinotecan oder SN-38 verursacht Einzelstrangbrüche in der DNA, welche die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Diese zytotoxische Wirkung erwies sich als zeitabhängig und S-Phase-spezifisch.
In vitro werden Irinotecan und SN-38 von P-Glycoprotein (MDR) nicht signifikant erkannt und Irinotecan zeigte zytotoxische Aktivität gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien.
Weiterhin besitzt Irinotecan in vivo eine breite Antitumorwirkung gegen murine Tumormodelle (P03 ductales Pankreas-Adenokarzinom, MA16/C-Mamma- Adenokarzinom, C38- und C51-Kolon-Adenokarzinome) sowie gegen humane Xenotransplantate (Co-4-Kolonadenokarzinom, Mx-1-Mamma-Adenokarzinom, ST-15- und SC-16-Magen-Adenokarzinome). Irinotecan ist auch aktiv gegen Tumore, die das P-Glycoprotein (MDR) exprimieren (Doxorubicin- und Vincristin-resistente P388-Leukämien).
Neben der Antitumoraktivität von Irinotecan ist die Hemmung der Acetylcholinesterase die wichtigste pharmakologische Wirkung von Irinotecan.

Klinische Daten

Monotherapie: Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

In klinischen Phase-II/III-Studien mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema wurden mehr als 980 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom aufgenommen, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 5-FU nicht angesprochen hatten. Die Wirksamkeit von Irinotecan wurde bei 765 Patienten mit bei Studieneintritt unter 5-FU fortschreitender Erkrankung ausgewertet.

	Phase III					
	Irinotecan vs. unterstützende Maßnahmen			Irinotecan vs. 5-FU		
	Irinotecan	Unterst. Maßnahmen	p-Wert	Irinotecan	5-FU	p-Wert
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
Progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten (%)	Entfällt	Entfällt		33,5	26,7	p = 0,03
Überlebensrate nach 12 Monaten (%)	36,2	13,8	p = 0,0001	44,8	32,4	p = 0,0351
Mediane Überlebenszeit (Monate)	9,2	6,5	p = 0,0001	10,8	8,5	p = 0,0351

In Phase-II-Studien, durchgeführt an 455 Patienten mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema, betrug die krankheitsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten 30% und die mediane Überlebenszeit 9 Monate. Die mediane Zeitspanne bis zur Progression betrug 18 Wochen.
Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, in denen wöchentlich eine Dosis von 125 mg/m^2 als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause, verabreicht wurde. In diesen Studien betrug die mediane Zeitspanne bis zum Eintreten einer Progression 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Verglichen mit dem 3-wöchentlichen Dosierungsschema wurde beim wöchentlichen Dosierungsschema bei 193 Patienten bei einer Anfangsdosierung von 125 mg/m^2 ein ähnliches Sicherheitsprofil beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten flüssiger Stühle war Tag 11.

Kombinationstherapie: Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Kombinationstherapie mit Folinsäure und 5-Fluorouracil

Es wurde eine Phase-III-Studie an 385 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die eine Erstlinientherapie erhielten, durchgeführt, entweder durch Verabreichung der Behandlung alle 2 Wochen (siehe Abschnitt 4.2) oder jede Woche. Im 2-wöchigen Therapieschema folgte auf die Verabreichung von 180 mg/m^2 Irinotecan einmal alle 2 Wochen am Tag 1 eine Infusion von Folinsäure (200 mg/m^2 als 2-stündige intravenöse Infusion) und von 5-Fluorouracil (400 mg/m^2 als intravenöse Bolusinjektion, gefolgt von 600 mg/m^2 als 22-stündige intravenöse Infusion). Am Tag 2 wurden Folinsäure und 5- Fluorouracil in gleicher Dosierung und nach gleichem Therapieschema verabreicht. Im wöchentlichen Therapieschema folgte der Verabreichung von 80 mg/m2 Irinotecan eine Infusion von Folinsäure (500 mg/m2 als 2-stündige intravenöse Infusion) und danach von 5-FU (2300 mg/m^2 als 24-stündige intravenöse Infusion) über 6 Wochen.
Bei der Kombinationstherapie mit den 2 oben beschriebenen Regimen wurde die Wirksamkeit von Irinotecan bei 198 Patienten ausgewertet:

	KombiniertesTherapieschema (n = 198)		Wöchentliche Beh. (n = 50)		Beh. alle 2 Wochen (n = 148)	
	Irin-HCl + 5-FU/FS	5-FU/ FS	Irin-HCl + 5-FU/FS	5-FU/FS	Irin-HCl + 5-FU/FS	5-FU/FS
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 Zeitspanne 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 Wirkungsdauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		p = 0,043		NS	
Mediane Wirkungs- 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 Zeitspanne 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	
Mediane Überlebenszeit (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Wert	p = 0,028		NS		p = 0,041	

Irin-HCl: Irinotecan
5-FU: 5-Fluorouracil
FS: Folinsäure
NS: nicht signifikant
* Gemäß Analyse der Per-Protokoll-Population

Im wöchentlichen Therapieschema war die Inzidenz einer schweren Diarrhö 44,4% bei mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FS behandelten Patienten und 25,6% bei mit 5-FU/FS alleine behandelten Patienten. Die Inzidenz einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm^3) war 5,8% bei mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FS behandelten Patienten und 2,4% bei mit 5-FU/FS alleine behandelten Patienten. Zusätzlich war die mediane Zeitspanne bis zur endgültigen Verschlechterung des Performance-Status in der Gruppe, die Irinotecan in Kombination mit 5- FU/FS erhielt, signifikant länger als in der Gruppe, die 5-FU/FS allein erhielt (p = 0,046).

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC QLQ- C30-Fragebogens ausgewertet. Der Zeitpunkt bis zur endgültigen Verschlechterung trat in den mit Irinotecan behandelten Gruppen konstant später auf. Der allgemeine Gesundheitszustand/die Lebensqualität war, obgleich nicht signifikant, in der Irinotecan-Kombinationsgruppe leicht besser. Dies zeigt, dass die Wirksamkeit von Irinotecan im Rahmen einer Kombinationstherapie erreicht werden kann, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

Kombinationstherapie mit Cetuximab

EMR 62 202-013: In dieser randomisierten Studie an Patienten mit metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs, die vorher keine Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten hatten, wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecan plus 5-Fluorouracil/Folinsäure-Infusionen (5-FU/FS) (599 Patienten) mit der gleichen Chemotherapie ohne Cetuximab (599 Patienten) verglichen. Der Anteil der Patienten mit Tumoren vom KRAS-Wildtyp unter den Fällen, in denen der KRAS-Status ausgewertet werden konnte, betrug 64%.

Die Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

	Gesamtpopulation		KRAS-Wildtyp Population	
Variabel/- statistisch	Cetuximab + FOLFIRI (n = 599)	FOLFIRI (n = 599)	Cetuximab + FOLFIRI (n = 172)	FOLFIRI (n = 176)
OAR				
% (95% CI)	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	
PFÜ				
Hazard Ratio (95% CI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
p-Wert	0,0479		0,0167	

CI = Konfidenzintervall; FOLFIRI = Irinotecan + 5-FU/FS-Infusionen;
OAR = objektive Ansprechrate (vollständig oder teilweise ansprechende Patienten);
PFÜ = progressionsfreie Überlebenszeit

Kombinationstherapie mit Cetuximab bei Patienten, die auf eine vorangegangene irinotecanhaltige Chemotherapie nicht angesprochen hatten

Die Wirksamkeit einer Kombination von Cetuximab mit Irinotecan wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Mit dieser Kombinationstherapie wurden insgesamt 356 Patienten behandelt, die an einem EGFR-exprimierenden, metastasierten kolorektalen Karzinom litten und kurz davor auf eine irinotecanhaltige Chemo-

therapie nicht angesprochen hatten. Die Patienten hatten einen Karnofsky-Index von mindestens 60% (bei der Mehrzahl lag ein Karnofsky-Index von ≥ 80% vor).
EMR 62 202-007: In dieser randomisierten Studie wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecanhydrochlorid (218 Patienten) mit einer Cetuximab Monotherapie (111 Patienten) verglichen.
IMCL CP02-9923: Gegenstand dieser einarmigen, offenen Studie war die Kombinationstherapie bei 138 Patienten.
Die Wirksamkeitsdaten aus diesen Studien sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

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

CI = Konfidenzintervall; DCR = Disease Control Rate (Patienten, die auf die Behandlung vollständig oder teilweise angesprochen hatten oder deren Zustand mindestens 6 Wochen lang stabil blieb); OAR = objektive Ansprechrate (Patienten, die auf die Behandlung vollständig oder teilweise ansprachen);
OS = Gesamtüberlebensrate; PFÜ = progressionsfreie Überlebenszeit

Es zeigte sich, dass die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Irinotecan im Hinblick auf die objektive Ansprechrate (OAR), die Krankheitskontrollrate (DCR) und die progressionsfreie Überlebenszeit (PFÜ) wirksamer war als die Monotherapie mit Cetuximab. In der randomisierten Studie konnte kein Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate nachgewiesen werden (Hazard Ratio 0,91,p = 0,48).

Kombinationstherapie mit Bevacizumab

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, klinischen Phase-III- Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan/5-FU/FS als Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs untersucht (Studie AVF2107g). Die zusätzliche Verabreichung von Bevacizumab zur Kombination Irinotecan/5-FU/FS führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der am Kriterium der Gesamtüberlebenszeit gemessene klinische Nutzen der Kombinationstherapie kam bei allen vorher definierten Untergruppen zur Geltung (Aufschlüsselung der Patienten nach Alter, Geschlecht, Performance Status, Lokalisation des Primärtumors, Anzahl der betroffenen Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung). In diesem Zusammenhang ist auf die Bevacizumab- Fachinformation zu verweisen. Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie AVF2107g sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

	Behandlungsarm 1 Irinotecanhydrochlorid/5-FU/FS/Placebo	Behandlungsarm 2 Irinotecanhydrochlorid/5-FU/FS/Bevacizumab[a]
Fallzahl	411	402
Gesamtüberlebenszeit		
Median [Monate]	15,6	20,3
95% Konfidenzintervall	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Hazard ratio[b]		0,660
p-Wert		0,00004
Progressionsfreie Überlebenszeit		
Median [Monate]	6,2	10,6
Hazard Ratio[b]		0,54
p-Wert		< 0,0001
Gesamtansprechrate		
Rate [%]	34,8	44,8
95% Konfidenzintervall	30,2 - 39,6	39,9 - 49,8
p-Wert		0,0036
Wirkungsdauer		
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] Bezogen auf den Kontrollarm

Kombinationstherapie mit Capecitabin

Die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) sprechen für die Verwendung von Capecitabin in einer Initialdosis von 1.000 mg/m^2 (2 Wochen lang alle 3 Wochen) in Kombination mit Irinotecan als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom. 820 Patienten

wurden entweder zur sequentiellen Behandlung (n = 410) oder zu einer Kombinationstherapie (n = 410) randomisiert. Bei der sequentiellen Behandlung handelte es sich um eine Erstlinientherapie mit Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.250 mg/m^2), eine Zweitlinientherapie mit Irinotecan (350 mg/m^2 am Tag 1) und eine Drittlinientherapie als Kombination von Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m^2) mit Oxaliplatin (130 mg/m^2 am Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus der Erstlinientherapie mit Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m^2) in Kombination mit Irinotecan (250 mg/m^2 am Tag 1) (XELIRI) und der Zweitlinientherapie mit Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m^2) und Oxaliplatin (130 mg/m^2 am Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in dreiwöchigen Abständen durchgeführt. Bei der Erstlinientherapie betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit in der Intent-to-treat-Population 5,8 Monate (95% CI, 5,1 - 6,2 Monate) für die Capecitabin-Monotherapie und 7,8 Monate (95% CI, 7,0 - 8,3 Monate) für XELIRI (p = 0,0002).
Die Daten einer Zwischenauswertung einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604) sprechen für die Verwendung von Capecitabin in einer Initialdosis von 800 mg/m^2 (2 Wochen lang alle 3 Wochen) in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom. 115 Patienten wurden zu Capecitabin in Kombination mit Irinotecan (XELIRI) und Bevacizumab randomisiert: Capecitabin (2 Wochen lang 2-mal täglich 800 mg/m^2, danach 7- tägige Therapiepause), 200 mg/m^2 Irinotecanhydrochlorid als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen am Tag 1 und 7,5 mg/kg Bevacizumab als 30- bis 90- minütige Infusion alle 3 Wochen am Tag 1. Insgesamt 118 Patienten wurden in eine Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab randomisiert: Capecitabin (2 Wochen lang 2-mal täglich 1.000 mg/m^2, danach 7-tägigeTherapiepause), 130 mg/m^2 Oxaliplatin als 2-stündige Infusion alle 3 Wochen am Tag 1 und 7,5 mg/kg Bevacizumab als 30- bis 90- minütige Infusion alle 3 Wochen am Tag 1. In der Intent-to-treat-Population betrug die progressionsfreie Überlebenszeit nach 6 Monaten 80% (XELIRI plus Bevacizumab) versus 74% (XELOX plus Bevacizumab). Die Gesamtansprechrate (vollständig oder teilweise ansprechende Patienten) betrug 45% (XELOX plus Bevacizumab) versus 47% (XELIRI plus Bevacizumab).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten

Die Intensität der hauptsächlich während einer Behandlung mit Irinotecan auftretenden toxischen Wirkungen (z. B. Diarrhö und Neutropenie) hängt mit der Exposition (AUC, Fläche unter der Kurve) gegenüber der Muttersubstanz und dem Metaboliten SN-38 zusammen. Bei der Monotherapie wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Intensität einer hämatologischen Toxizität (Verringerung der Leukozyten- und Neutrophilenzahl im Nadir) oder der Intensität einer Diarrhö und sowohl den AUC-Werten von Irinotecan als auch des 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-Glucoronid (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 wurde (> 150 mg/m^2). 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, sollte die normale angezeigte Irinotecan-Startdosis verabreicht werden. Jedoch sollten auch diese Patienten hinsichtlich hämatologischer Toxizitäten überwacht werden. Bei Patienten, bei denen bei vorherigen Behandlungen hämatologische Toxizitäten auftraten, sollte eine verringerte Irinotecan-Startdosis in Betracht gezogen werden. Die genaue Verringerung der Startdosis bei dieser Patientenpopulation ist nicht bekannt und jede nachfolgende Dosismodifizierung sollte auf der Toleranz des Patienten gegenüber der Behandlung beruhen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Zu diesem Zeitpunkt liegen keine ausreichenden Daten vor, um auf den klinischen Nutzen des UGT1A1-Genotyps zu schlussfolgern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten, mit dem Dosierungsschema einer 30- minütigen intravenösen Infusion von 100 bis 750 mg/m2 alle 3 Wochen, zeigte Irinotecan ein zweiphasiges oder dreiphasiges Eliminationsprofil. Die mittlere Plasmaclearance betrug 15 l/h/m^2, das Verteilungsvolumen im Steady State (Vss) 157 l/m^2. Die mittlere Halbwertszeit im Plasma betrug in der ersten Phase des dreiphasigen Modells 12 Minuten, in der zweiten Phase 2,5 Stunden und in der terminalen Phase 14,2 Stunden. SN-38 zeigte ein zweiphasiges Eliminationsprofil mit einer mittleren Halbwertszeit in der terminalen Phase von 13,8 Stunden. Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m^2 betrug die mittlere maximale Plasmakonzentration von Irinotecan und SN-38 7,7 µg/ml bzw. 56 ng/ml und die mittleren Werte der Fläche unter der Kurve (AUC) 34 µg·h/ml bzw. 451 ng·h/ml. Bei SN-38 ist generell eine große interindividuelle Variabilität der pharmakokineti-

schen Parameter zu beobachten.
Eine Analyse der Pharmakokinetik von Irinotecan wurde an 148 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt, die in Phase-II-Studien mit verschiedenen Therapieschemata und unterschiedlichen Dosen behandelt wurden. Die mittels eines 3-Kompartiment-Modells bestimmten pharmakokinetischen Parameter glichen jenen aus Phase-I-Studien. Alle Studien zeigten, dass die Exposition mit Irinotecan (CPT-11) und SN-38 proportional zur verabreichten CPT-11-Dosis ansteigt. Die Pharmakokinetik ist unabhängig von der Anzahl vorangegangener Zyklen und dem Anwendungsschema.
In vitro betrug die Plasmaproteinbindung von Irinotecan und SN-38 etwa 65% bzw. 95%.
Massenbilanz- und metabolische Studien, die mit ^{14}C-markierter Substanz durchgeführt wurden, zeigten, dass mehr als 50% einer intravenös verabreichten Irinotecan-Dosis unverändert ausgeschieden werden (33% in den Faeces, hauptsächlich über die Galle, und 22% über den Urin).
Auf zwei Stoffwechselwegen werden jeweils mindestens 12% einer Dosis metabolisiert:

- Durch Carboxylesterase vermittelte Hydrolyse zum aktiven SN-38- Metaboliten: SN-38 wird hauptsächlich durch Glucuronidierung und weiter durch renale und biliäre Elimination ausgeschieden (weniger als 0,5% der Irinotecan-Dosis). Wahrscheinlich wird das SN-38-Glukuronid anschließend im Darm hydrolysiert.
- Oxidation durch Cytochrom-P450 3A-Enzyme, die zur Öffnung des äußeren Piperidinrings und zur Entstehung eines Aminopentansäurederivats (APC) und eines primären Aminderivats (NPC), führt (siehe Abschnitt 4.5).
  Unverändertes Irinotecan ist die hauptsächlich im Plasma vorliegende Verbindung, gefolgt von APC, SN-38-Glukuronid und SN-38. Nur SN-38 besitzt eine signifikante zytotoxische Aktivität.

Bei Patienten mit einer Bilirubinämie zwischen dem 1,5- und 3-fachen des oberen Normalwertes ist die Irinotecan-Clearance um ca. 40% verringert. Bei diesen Patienten führt eine Irinotecan-Dosis von 200 mg/m^2 zu einer Arzneimittelexposition im Plasma, die der nach einer Dosis von 350 mg/m^2 bei Krebspatienten mit normalen Leberwerten beobachteten vergleichbar ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine mutagene Wirkung von Irinotecan und SN-38 konnte in vitro im Chromosomen-Aberrationstest an CHO-Zellen und in vivo im Mikronukleustest an Mäusen nachgewiesen werden. Im Ames-Test war hingegen kein mutagenes Potenzial zu erkennen.
Bei Ratten, die 13 Wochen lang einmal wöchentlich mit einer Maximaldosis von 150 mg/m^2 behandelt wurden (das ist weniger als die Hälfte der für den Menschen empfohlenen Dosis) waren über einen Zeitraum von 91 Wochen nach Abschluss der Behandlung keine behandlungsbedingten Tumore festzustellen.
Bei Mäusen, Ratten und Hunden wurden Toxizitätsstudien nach einmaliger und mehrmaliger Verabreichung durchgeführt. Die wichtigsten toxischen Wirkungen betrafen das lymphatische und hämatopoetische System. Bei Hunden wurde über eine verzögert einsetzende Diarrhö in Verbindung mit Atrophie und fokaler Nekrose der Darmschleimhaut berichtet. Ferner war bei Hunden eine Alopezie zu beobachten. Der Schweregrad dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (E420)
Milchsäure (E270)
Natriumhydroxid-Lösung und/oder Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit der ungeöffneten Durchstechflaschen beträgt 3 Jahre.
Die Irinotecanhydrochlorid Durchstechflaschen sind nach Anbruch sofort zu verwenden, da sie keine Konservierungsmittel enthalten.

Stabilität nach Verdünnung:

Nach Verdünnung in 50 mg/ml Glucose-Lösung (5%) und 9 mg/ml Natriumchlorid-Lösung (0,9%) wurde die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität für 72 Stunden bei 2°C - 8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist die Infusionslösung sofort zu verwenden. Falls sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeit und - bedingungen beim Anwender. Die Lösung darf normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C - 8°C aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren. Nicht einfrieren. Durchstechflaschen mit Irinotecan-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind vor Licht geschützt aufzubewahren.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- 2 ml ONCO-TAIN® Durchstechflasche aus Braunglas Typ 1 mit einem Fluorbutylgummistopfen und Teflonüberzug auf der Innenseite
- 5 ml ONCO-TAIN® Durchstechflasche aus Braunglas Typ 1 mit einem Fluorbutylgummistopfen und Teflonüberzug auf der Innenseite
- 25 ml ONCO-TAIN® Durchstechflasche aus Braunglas Typ 1 mit einem Fluorbutylgummistopfen und Teflonüberzug auf der Innenseite

1 Durchstechflasche pro Packung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
ONCO-TAIN® ist eine proprietäre äußere Schutzhülle für Durchstechflaschen von Hospira.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung muss vor Gebrauch verdünnt werden. Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verbrauchte Lösung ist zu entsorgen.
Die Lösung ist nach Verdünnung klar, farblos bis schwach gelblich und frei von sichtbaren Partikeln.
Wie bei anderen antineoplastischen Substanzen ist auch bei der Herstellung von Irinotecan-Lösung und beim Umgang mit diesem Präparat Vorsicht geboten. Schutzbrillen, Gesichtsmasken und Schutzhandschuhe sind zu tragen.
Schwangere Frauen dürfen nicht mit zytotoxischen Substanzen in Berührung kommen.
Wenn Irinotecan-Konzentrat oder die Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommt, muss die betroffene Stelle sofort gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden. Bei einem Kontakt von Irinotecan-Konzentrat oder Irinotecan-Infusionslösung mit Schleimhäuten sollten Sie die betroffene Stelle sofort mit Wasser waschen.

Zubereitung der i.v. Infusionslösung

Wie andere Infusionslösungen ist auch die Irinotecan-Infusionslösung unter Verwendung einer aseptischen Technik herzustellen (siehe Abschnitt 6.3).
Falls in der Durchstechflasche oder in der Infusionslösung Ausfällungen beobachtet werden, ist das Präparat entsprechend den Standardverfahren für die Entsorgung zytotoxischer Substanzen zu entsorgen.
Die erforderliche Menge an Irinotecan-Konzentrat wird unter aseptischen Bedingungen mit einer kalibrierten Spritze aus der Durchstechflasche entnommen und in einen 250 ml-Infusionsbeutel oder eine 250 ml- Infusionsflasche injiziert, die nur entweder 9 mg/ml Natriumchlorid-Lösung (0,9%) oder 50 mg/ml Glucose-Lösung (5%) enthält. Die Infusionslösung sollte dann durch manuelles Drehen gründlich gemischt werden.
Beseitigung: Alle zur Verdünnung und Verabreichung verwendeten Materialien sind entsprechend den nationalen Anforderungen für die Entsorgung zytotoxischer Substanzen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., 1210 Wien

8. Zulassungsnummer

1-25944

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. Juli 2005 / 14. Juni 2013

10. Stand der Information

Juni 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.