

**1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Irinotecan Accord 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O, entsprechend 17,33 mg Irinotecan.

Jede Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 40 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O (40 mg/2 ml).

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O (100 mg/5 ml).

Jede Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 300 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O (300 mg/15 ml).

Jede Durchstechflasche mit 25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 500 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O (500 mg/25 ml).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder Milliliter enthält 45 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3 DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Blassgelbe, klare, nahezu partikel-freie Lösung. Der pH-Wert liegt im Bereich von etwa 3,0 bis 3,8, die Osmolalität bei etwa 270 bis 330 mOsmol/kg.

**4 KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Irinotecan Accord ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom:

- in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung,
- als Monotherapie bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem

etablierten 5-Fluorouracil-haltigen Regime nicht angesprochen haben.

Irinotecan Accord ist in Kombination mit Cetuximab indiziert zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermal growth factor receptor)-exprimierendem metastasierendem kolorektalem Karzinom vom KRAS Wildtyp, die zuvor keine Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, oder nach Versagen einer Irinotecanhydrochlorid-haltigen zytotoxischen Therapie (siehe Abschnitt 5.1.).

Irinotecan Accord ist in Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab indiziert zur Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem Kolon- oder Rektumkarzinom.

Irinotecan Accord ist in Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab indiziert zur Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Irinotecan Accord ist nur bei Erwachsenen indiziert. Irinotecan Accord wird nach Verdünnung in eine periphere oder zentrale Vene infundiert.

**Dosierung:**

Als Monotherapie (für vorbehandelte Patienten):

Die empfohlene Dosis von Irinotecan Accord beträgt 350 mg/m<sup>2</sup> und wird als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten alle 3 Wochen verabreicht (siehe unten „Art und Dauer der Anwendung“ und Abschnitt 4.4 und 6.6).

Als Kombinationstherapie (für nicht vorbehandelte Patienten):

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

- Irinotecan Accord plus 5-Fluorouracil und Folinsäure alle 2 Wochen.

Die empfohlene Dosis von Irinotecan Accord beträgt 180 mg/m<sup>2</sup> einmal alle 2 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 – 90 Minuten, gefolgt von einer Infusion mit Folinsäure und 5 Fluorouracil.

Zur Dosierung und Art der Anwendung von Cetuximab beachten Sie die Produktinformation für dieses Arzneimittel.

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

Zur Dosierung und Art der Anwendung von Bevacizumab beachten Sie die Fachinformation für Bevacizumab.

Zur Dosierung und Art der Anwendung in Kombination mit Capecitabin siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Abschnitte der Fachinformation von Capecitabin.

**Dosisanpassung:**

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

Zu Beginn einer nachfolgenden Infusionstherapie muss die Dosis von Irinotecan Accord und 5-FU, falls zutreffend, entsprechend dem schwersten Grad der bei der vorausgegangenen Infusion beobachteten Nebenwirkungen verringert werden. Die Behandlung sollte um 1 bis 2 Wochen verschoben werden, um die Erholung behandlungsbedingter Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Eine Dosisreduktion von 15 bis 20 % für Irinotecan Accord und/oder 5-FU, falls zutreffend, sollte bei Auftreten der folgenden Nebenwirkungen 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).

Die Empfehlungen zur Dosisanpassung von Cetuximab bei Verabreichung in Kombination mit Irinotecanhydrochlorid müssen entsprechend der Produktinformation dieses Arzneimittels befolgt werden.

Zur Dosisanpassung von Bevacizumab bei Verabreichung in Kombination mit Irinotecan/5FU/FA ist die Fachinformation für Bevacizumab zu beachten.

Bei Kombination mit Capecitabin bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter wird gemäß Fachinformation für Capecitabin eine Reduzierung der Anfangsdosis von Capecitabin auf 800 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich empfohlen. Siehe auch die in der Fachinformation zu Capecitabin gegebenen Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Anwendung als Kombinationstherapie.

**Behandlungsdauer**

Die Behandlung mit Irinotecan Accord sollte bis zum Auftreten einer objektiven Progression der Erkrankung oder einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

**Besondere Patientengruppen:**

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Bei Monotherapie: Bei Patienten mit einem Performance-Status ≤ 2 richtet sich die Anfangsdosierung von Irinotecan Accord nach dem Bilirubinspiegel im Blut [bis zum 3-Fachen des oberen Normwertes (ULN)]. Bei diesen Patienten mit einer Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit größer als 50 % ist die Clearance von Irinotecanhydrochlorid vermindert (siehe Abschnitt 5.2), wodurch ein erhöhtes Risiko für eine Hämotoxizität besteht. Deshalb sollte bei dieser Patientengruppe eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbildes durchgeführt werden.

- Bei Patienten mit einem Bilirubinwert bis zum 1,5-Fachen des oberen Normalwertes beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan Accord 350 mg/m<sup>2</sup>
- Bei Patienten mit einem Bilirubinwert vom 1,5-Fachen bis zum 3-Fachen des oberen Normalwertes beträgt die empfohlene Dosis von Irinotecan Accord 200 mg/m<sup>2</sup>
- Patienten mit einem Bilirubinwert über dem 3-Fachen des oberen Normalwertes dürfen nicht mit Irinotecan Accord behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine Daten über Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor, die mit Irinotecanhydrochlorid in Kombination mit anderen Medikamenten behandelt wurden.

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

Ältere Patienten:

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

**Kinder und Jugendliche:**

Irinotecanhydrochlorid darf bei Kindern nicht angewendet werden.

**Art der Anwendung:**

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung und Verabreichung des Arzneimittels

Irinotecan Accord ist zytotoxisch. Für Informationen bezüglich der Verdünnung und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und Handhabung siehe Abschnitt 6.6. Irinotecan Accord darf nicht als intravenöser Bolus oder als intravenöse Infusion über weniger als 30 Minuten oder länger als 90 Minuten verabreicht werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4).
- Bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O oder einem der sonstigen Bestandteile von Irinotecan Accord
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Bilirubinwert > 3-fachem oberem Normwert (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Funktionsstörung des Knochenmarks.
- WHO Performance-Status > 2
- Gleichzeitige Anwendung mit Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5).

Zu zusätzlichen Gegenanzeigen von Cetuximab oder Bevacizumab oder Capecitabin beachten Sie die Produktinformation dieser Arzneimittel.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von Irinotecan Accord ist auf Abteilungen 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 darf Irinotecan Accord in den folgenden Fällen nur verschrieben werden, wenn der erwartete Nutzen gegen die möglichen therapeutischen Risiken abgewogen wurde:

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

Wenn Irinotecan Accord in der Monotherapie angewendet wird, wird es normalerweise in einem dreiwöchigen Dosierungsschema verschrieben. Bei Patienten, die eine intensivere Verlaufskontrolle benötigen oder ein besonderes Risiko für das Auftreten einer schweren Neutropenie haben, kann jedoch ein einwöchiges Dosierungsschema erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

**Verzögert einsetzende Diarrhö**

Die Patienten müssen über das Risiko einer verzögert einsetzenden Diarrhö, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan Accord und jederzeit vor dem nächsten Behandlungszyklus auftreten kann, in Kenntnis gesetzt werden. Bei der Monotherapie lag die mittlere Zeit bis zum Eintritt des ersten wässrigen Stuhls bei Tag 5 nach der Infusion von Irinotecanhydrochlorid. Die Patienten sollten ihren Arzt unverzüglich über das Auftreten 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. Eine geeignete antiarrhöische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Angemessene

Vorkehrungen sind zu treffen, um sicherzustellen, dass der Arzt, der Irinotecan Accord verabreicht hat, auch die anti-diarrhöische Therapie verordnet. Die Patienten müssen die verordneten Arzneimittel auch 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 Accord verabreicht wurde, informieren, sobald/wenn eine Diarrhö auftritt.

Die gegenwärtig empfohlene anti-diarrhöische Behandlung besteht aus hohen Dosen 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, die Behandlung muss mindestens 12 Stunden dauern.

Zusätzlich zur anti-diarrhöischen Behandlung sollte prophylaktisch ein Breitbandantibiotikum gegeben werden, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie verbunden ist (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>). 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 in vorangegangenen Behandlungszyklen 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

In klinischen Studien war die Häufigkeit von Neutropenie Grad 3 und 4 laut NCI-CTC Standard signifikant höher bei Patienten, die vorher eine Strahlenbehandlung im Becken-/Bauchbereich erhalten hatten, als bei Patienten, die keine solche Strahlen-

behandlung erhalten hatten. Patienten mit Gesamtbilirubinspiegeln von 1,0 mg/dl oder mehr vor Behandlungsbeginn hatten im ersten Zyklus auch eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer Neutropenie Grad 3 oder 4 als solche, die Bilirubinspiegel unter 1,0 mg/dl aufwiesen.

Während der Behandlung mit Irinotecanhydrochlorid wird eine wöchentliche Überwachung des großen Blutbildes 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<sup>3</sup>) ist dringend im Krankenhaus mit intravenösen Breitbandantibiotika zu behandeln.

Bei Patienten, bei denen schwerwiegende hämatologische Ereignisse auftreten, 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 Normwerts reichen, ist aufgrund der verminderten Irinotecan-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) und folglich eines erhöhten Hämatoxizitätsrisikos in dieser Population eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbildes durchzuführen. Bei Patienten mit Bilirubinwerten von mehr als dem 3-Fachen des oberen Normwerts siehe Abschnitt 4.3.

#### Übelkeit und Erbrechen

Vor jeder Verabreichung von Irinotecan Accord wird die prophylaktische Behandlung mit einem Antiemetikum empfohlen. Übelkeit und Erbrechen treten häufig auf. 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 subkutan) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Symptome können während oder kurz nach einer Irinotecan-Infusion beobachtet werden. Es wird angenommen, dass sie mit der cholinesterasehemmenden Wirkung der Muttersubstanz Irinotecanhydrochlorid verbunden sind, und sie werden bei höheren Irinotecanhydrochlorid-Dosen erwartungsgemäß häufiger auftreten.

Vorsicht ist geboten bei Asthmapatienten. Bei Patienten, bei denen ein akutes und schweres cholinerges Syndrom aufgetreten ist, wird für nachfolgende Dosen von Irinotecan Accord die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat empfohlen.

#### Respiratorische Erkrankungen

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

#### Paravasation

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

#### Ältere Patienten

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

#### Chronisch entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss

Solange ein Darmverschluss vorliegt, dürfen Patienten nicht mit Irinotecan Accord behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Nierenfunktion**

Es wurden Erhöhungen der Serumkreatinin- bzw. Blut-Harnstoff-Stickstoffwerte beobachtet. Es gab Fälle von akutem Nierenversagen. Diese Ereignisse wurden im Allgemeinen auf die Komplikationen einer Infektion oder auf eine Dehydrierung im Zusammenhang mit Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö zurückgeführt. Seltene Fälle einer Nierenfunktionsstörung aufgrund eines Tumorlyse-Syndroms wurden ebenfalls berichtet.

**Strahlentherapie**

Bei Patienten mit einer vorausgegangenen Strahlenbehandlung des Becken-/Bauchbereichs ist das Risiko einer Myelosuppression nach der Verabreichung von Irinotecanhydrochlorid erhöht. Bei der Behandlung von Patienten mit einer ausgedehnten vorangegangenen Strahlenbehandlung (z. B. Bestrahlung von > 25 % des Knochenmarks und innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Irinotecanhydrochlorid) ist Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann bei dieser Population notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2).

**Herzerkrankungen**

Myokardiale ischämische Ereignisse wurden nach einer Therapie mit Irinotecanhydrochlorid 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.

**Gefäßerkrankungen**

In seltenen Fällen wurde Irinotecanhydrochlorid bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren zusätzlich zur neoplastischen Grunderkrankung mit thromboembolischen Ereignissen (Lungenembolie, Venenthrombose und arterielle Thromboembolie) in Zusammenhang gebracht.

**Effekte von Immunsuppressiva/erhöhte Anfälligkeit für Infektionen**

Die Anwendung von Lebend- oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die durch chemotherapeutische Arzneimittel einschließlich Irinotecanhydrochlorid immunsuppressiert sind, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die Irinotecanhydrochlorid

erhalten, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können angewendet werden, jedoch könnte die Antwort auf solche Impfstoffe abgeschwächt sein.

**Sonstiges**

Da Irinotecan Accord Sorbitol enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz Irinotecan Accord nicht anwenden.

Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die an Dehydratation in Verbindung mit einer Diarrhö und/oder Erbrechen, oder an Sepsis litten.

Während der Behandlung und mindestens drei Monate lang nach Therapieende müssen Patientinnen im gebärfähigen Alter und auch Patienten männlichen Geschlechts eine wirksame Empfängnisverhütung durchführen (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecanhydrochlorid 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 Irinotecanhydrochlorid verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Irinotecan Accord enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die gleichzeitige Verabreichung von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A-) induzierenden Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin) zu einer reduzierten Exposition gegenüber Irinotecanhydrochlorid, SN-38 und SN 38 Glucuronid führt und die pharmakodynamischen Wirkungen verringert. Die Wirkungen solcher Antikonvulsiva

zeigen 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 Irinotecanhydrochlorid und seiner Metaboliten eine wichtige Rolle spielen.

Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Irinotecanhydrochlorid, 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. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin), ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von Irinotecanhydrochlorid mit einem Inhibitor/Induktor dieses Stoffwechselweges kann den Metabolismus von Irinotecanhydrochlorid verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

In einer kleinen pharmakokinetischen Studie (n = 5), in der 350 mg/m<sup>2</sup> Irinotecanhydrochlorid gleichzeitig mit 900 mg Johanniskraut (Hypericum perforatum) verabreicht wurde, wurde eine Senkung der Plasmakonzentration des aktiven Irinotecanhydrochlorid-Metaboliten SN-38 um 42 % beobachtet.

Johanniskraut senkt die Plasmaspiegel von SN-38. Infolgedessen darf Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotecanhydrochlorid gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecanhydrochlorid und 5-Fluorouracil/Folsäure in einem Kombinationsregime verändert die Pharmakokinetik von Irinotecanhydrochlorid nicht.

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 des erhöhten Risikos

thrombotischer Ereignisse bei Tumor-  
erkrankungen 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 therapeuti-  
sche Breite der Vitamin-K-Antagonis-  
ten, durch die hohe intra-individuelle  
Variabilität der Blut-Thrombogenität  
und durch die Möglichkeit der Interak-  
tion zwischen oralen Antikoagulantien  
und Chemotherapeutika gegen  
Krebs.

Gleichzeitige Anwendung kontraindi-  
ziert

- Gelbfieber-Impfstoffe: Risiko gene-  
ralisierter Reaktionen auf die Impf-  
stoffe

Gleichzeitige Anwendung nicht emp-  
fohlen

Attenuierte Lebendimpfstoffe (ausge-  
nommen Gelbfieber): Risiko systemi-  
scher, möglicherweise tödlicher  
Krankheit (z. B. Infektionen). Das Ri-  
siko ist erhöht bei Patienten, die auf-  
grund ihrer zugrunde liegenden Er-  
krankung bereits immunsupprimiert  
sind.

Anwendung von inaktivierten Impf-  
stoffen, wenn vorhanden (Poliomyeli-  
tis)

- Phenytoin: Risiko der Exacerbation  
von Krampfanfällen, die aus vermin-  
deter degestiver Phenytoin-Absorp-  
tion resultieren, verursacht durch zy-  
totoxische Arzneimittel.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu be-  
rücksichtigen

- Ciclosporin, Tacrolimus: Übermäßige  
Immunsuppression mit Risiko einer  
Lymphoproliferation.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass  
das Sicherheitsprofil von Irinotecan-  
hydrochlorid durch Cetuximab beein-  
flusst wird oder umgekehrt.

Wie die Ergebnisse einer diesbezüglichen  
Interaktionsstudie zeigten, hat  
Bevacizumab keine signifikante Wir-  
kung auf die Pharmakokinetik von Iri-  
notecanhydrochlorid und dessen akti-  
ven Metaboliten SN-38. Eine Erhö-  
hung der Toxizität aufgrund der phar-  
makologischen Eigenschaften kann  
jedoch nicht ausgeschlossen werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Still-  
zeit**

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontra-  
zeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und  
Männer müssen während und bis zu  
1 Monat (Frauen) bzw. 3 Monaten  
(Männer) nach der Behandlung effek-  
tive Verhütungsmaßnahmen ergrei-  
fen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Informationen über  
die Anwendung von Irinotecanhydro-  
chlorid bei Schwangeren vor. Bei Tie-  
ren zeigt Irinotecanhydrochlorid eine  
embryotoxische und teratogene Wir-  
kung. Basierend auf den Ergebnissen  
der Tierstudien und dem Wirkmecha-  
nismus von Irinotecanhydrochlorid  
darf Irinotecan Accord daher während  
der Schwangerschaft nicht verab-  
reicht werden, sofern nicht unbedingt  
erforderlich.

Stillzeit

Bei lactierenden Ratten wurde <sup>14</sup>C-Iri-  
notecan in der Milch nachgewiesen.  
Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan-  
hydrochlorid in die Muttermilch über-  
geht. Aufgrund möglicher Nebenwir-  
kungen bei Säuglingen darf daher  
während der Behandlung mit Irinote-  
can Accord nicht gestillt werden  
(siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Informationen für den  
Menschen bezüglich des Effekts von  
Irinotecanhydrochlorid auf die Fertili-  
tät vor. Bei Tieren wurden Nebenwir-  
kungen von Irinotecanhydrochlorid  
auf die Fertilität des Nachwuchses  
dokumentiert (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüch-  
tigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen  
von Maschinen**

Die Patienten sind vor dem möglichen  
Aufreten von Schwindel oder  
Sehstörungen, die innerhalb von 24  
Stunden nach der Verabreichung von  
Irinotecan Accord auftreten können,  
zu warnen und darauf hinzuweisen,  
dass sie bei Auftreten dieser Symp-  
tome kein Fahrzeug steuern oder Ma-  
schinen bedienen dürfen.

**4.8 Nebenwirkungen**

**KLINISCHE STUDIEN**

Eine umfassende Erhebung der Ne-  
benwirkungen erfolgte in Studien bei  
metastasierendem Kolorektalkarci-  
nom; die Häufigkeiten sind unten an-  
gegeben.

Zu den häufigsten (≥ 1/10), dosisbe-  
grenzenden Nebenwirkungen von Iri-  
notecanhydrochlorid gehören verzö-  
gerte Diarrhö (mehr als 24 Stunden  
nach der Verabreichung) und Erkan-  
kungen des Blutes, einschließlich

Neutropenie, Anämie und Thrombo-  
penie.

Neutropenie ist eine dosisbegren-  
zende toxische Wirkung. Die Neutro-  
penie war reversibel und nicht kumu-  
lativ; unabhängig von einer Anwen-  
dung als Mono- oder Kombinations-  
therapie wurden die Tiefstwerte der  
Neutrophilenzahlen im Median an  
Tag 8 erreicht.

Ein vorübergehendes, schweres aku-  
tes cholinerges Syndrom wurde sehr  
häufig beobachtet. Als Hauptsymp-  
tome, die während oder innerhalb der  
ersten 24 Stunden nach der Infusion  
mit Irinotecanhydrochlorid auftraten,  
wurden früh einsetzende Diarrhö und  
verschiedene andere Beschwerden,  
wie Bauchschmerzen, Schwitzen, Mi-  
osis und vermehrter Speichelfluss be-  
schrieben. Diese Symptome ver-  
schwanden nach der Verabreichung  
von Atropin (siehe Abschnitt 4.4).

**MONOTHERAPIE**

Die nachfolgend genannten Neben-  
wirkungen, die möglicherweise oder  
wahrscheinlich auf die Gabe von Iri-  
notecanhydrochlorid zurückzuführen  
sind, wurden an 765 Patienten unter  
einer Monotherapie in der empfohle-  
nen Dosierung von 350 mg/m<sup>2</sup> erho-  
ben. Innerhalb jeder Häufigkeits-  
gruppe werden die Nebenwirkungen  
nach abnehmendem Schweregrad  
angegeben. Die Häufigkeiten sind wie  
folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10),  
häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich  
(≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥  
1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (<  
1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit  
auf Grundlage der verfügbaren Daten  
nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle S. 6.

**Beschreibung ausgewählter Ne-  
benwirkungen (Monotherapie)**

Eine **schwere Diarrhö** wurde bei 20  
% der Patienten, die den Empfehlun-  
gen zur Behandlung der Diarrhö folg-  
ten, beobachtet. Bei 14 % der aus-  
wertbaren Zyklen trat eine schwere  
Diarrhö auf. Der erste flüssige Stuhl  
trat im Median am 5. Tag nach der  
Infusion von Irinotecanhydrochlorid  
auf.

Bei etwa 10 % der Patienten, die mit  
einem Antiemetikum behandelt wur-  
den, kam es zu starker **Übelkeit und  
Erbrechen**.

**Obstipation** wurde bei weniger als  
10 % der Patienten beobachtet.

**Neutropenie** wurde bei 78,7 % der  
Patienten beobachtet und war bei  
22,6 % schwer (Neutrophilenzahl <

500 Zellen/mm<sup>3</sup>). Von den auswertbaren Zyklen wiesen 18 % eine Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm<sup>3</sup> auf,

darunter 7,6 % mit einer Anzahl von < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>. Eine vollständige

Erholung wurde gewöhnlich bis zum 22. Tag erreicht.

<b>Berichtete Nebenwirkungen unter Monotherapie mit Irinotecanhydrochlorid (Dosisschema 350 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen)</b>		
<b>Systemorganklasse gemäß MedDRA</b>	<b>Häufigkeitsangabe</b>	<b>Bevorzugter Begriff</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
	Nicht bekannt	Pseudomembranöse Colitis, Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie, Anämie
	Häufig	Thrombozytopenie, febrile Neutropenie
	Nicht bekannt	Periphere Thrombozytopenie mit Thrombozyten-Antikörpern
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Nicht bekannt	Dehydrierung (aufgrund von Diarrhö und Erbrechen), Hypovolämie, Hypomagnesiämie, Tumolytesyndrom, Hypokaliämie, Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Cholinerges Syndrom
	Nicht bekannt	Vorübergehende Sprachstörungen, Parästhesie, Kopfschmerzen, Synkope
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Hypertonie (während oder nach der Infusion), Herz-Kreislaufversagen*, kardiovaskuläre Erkrankungen (Angina pectoris, Herzstillstand, Myokardinfarkt, Myokardischämie, Bradykardie)
Gefäßserkrankungen	Nicht bekannt	Hypotonie, Flush, thromboembolische Ereignisse (arterielle Thrombose, Zerebralinfarkt, zerebrovaskulärer Zwischenfall, tiefe Thrombophlebitis, Beinembolie, Lungenembolie, Thrombophlebitis, Thrombose und plötzlicher Tod), periphere vaskuläre Erkrankung, vaskuläre Erkrankung)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankungen in Form von pulmonalen Infiltraten, Dyspnoe, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Häufig	Obstipation
	Nicht bekannt	Darmobstruktion, Ileus, Megakolon, gastrointestinale Hämorrhagien, Colitis einschließlich Typhlitis, ischämische und ulzerative Colitis, gastrointestinale Blutungen, symptomatische oder asymptomatische Erhöhung der Pankreasenzyme, Pilze im Gastrointestinaltrakt
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Serumkreatinin erhöht, Transaminasen (AST und ALT) erhöht Bilirubin erhöht, alkalische Phosphatase erhöht
	Nicht bekannt	erhöhter GGTP-Wert, Lebersteatose, Steatohepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
	Nicht bekannt	Hautreaktionen, Hautausschlag
Skelettmuskel- und Bindegeweserkrankungen	Nicht bekannt	Muskelkontraktionen oder Krämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Beeinträchtigung der Nierenfunktion und akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Harnwegsinfektionen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Brustschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung, Pyrexie, Asthenie
	Nicht bekannt	Reaktionen an der Infusionsstelle, Schmerzen, abnormer Gang, Paravasation

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

**Fieber zusammen mit schwerer 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/mm<sup>3</sup>) 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/mm<sup>3</sup> beobachtet wurden. Nahezu alle Patienten zeigten eine Erholung bis zum 22. Tag.

**Akutes cholinerges Syndrom**

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

**Asthenie** war bei weniger als 10 % der Patienten unter einer Monotherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu Irinotecanhydrochlorid konnte nicht eindeutig belegt werden. **Fieber ohne eine Infektion** oder begleitende schwere Neutropenie trat bei 12 % der Patienten unter einer Monotherapie auf.

**Laboruntersuchungen**

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, leichter bis mäßiger Anstieg des Serumkreatininspiegels wurde bei 7,3 % der Patienten beobachtet.

**KOMBINATIONSTHERAPIE**

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecanhydrochlorid. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecanhydrochlorid durch Cetuximab beeinflusst wird oder umgekehrt. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z. B. 88 % akneforme Hautausschläge). Über die Nebenwirkungen

**Berichtete Nebenwirkungen mit Irinotecanhydrochlorid in einer Kombinationstherapie (Dosisschema 180 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen)**

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeitsangabe	Bevorzugter Begriff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie
	Häufig	Febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Cholinerges Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
	Häufig	Bauchschmerzen, Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Transaminasen (AST und ALT) erhöht, Bilirubin erhöht, alkalische Phosphatase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung, Asthenie
	Häufig	Pyrexie

der Kombination von Irinotecanhydrochlorid mit Cetuximab siehe auch die 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 Fachinformation von Capecitabin bzw. Bevacizumab.

Hypertonie Grad 3 war das wichtigste signifikante Risiko im Zusammenhang mit der Kombination von Bevacizumab und Irinotecanhydrochlorid/5-FU/FA als Bolus. Darüber hinaus gab es unter diesem Behandlungsplan eine geringe Zunahme der Chemotherapie-Nebenwirkungen Diarrhö und Leukopenie mit

Schweregrad 3 bis 4, verglichen mit Patienten, die Irinotecanhydrochlorid/5-FU/FA als Bolus allein erhielten. Über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab.

Irinotecanhydrochlorid wurde in Kombination mit 5-FU und FA beim metastasierenden Kolorektalkarzinom untersucht. Nebenwirkungsdaten aus klinischen Studien zeigen sehr häufig auftretende, möglicherweise oder wahrscheinlich behandlungsbedingte Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 oder 4 gemäß NCI in den MedDRA-Systemorganklassen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.

Die nachfolgend genannten Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Verabreichung von Irinotecanhydrochlorid zurückzuführen waren, wurden bei 145 Patienten berichtet, die alle zwei Wochen mit der empfohlenen Dosis von 180 mg/m<sup>2</sup> Irinotecanhydrochlorid in Kombination mit 5-FU/FA behandelt wurden.

Berichtete Nebenwirkungen mit Irinotecanhydrochlorid in einer Kombinationstherapie (Dosisschema 180 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen) siehe Tabelle S. 7.

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Kombinationstherapie)**

Eine schwere **Diarrhö** wurde bei 13,1 % der Patienten, die den Empfehlungen zur Behandlung der Diarrhö folg-

ten, beobachtet. Bei 3,9 % der auswertbaren Zyklen trat eine schwere Diarrhö auf.

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

**Obstipation** wurde in Verbindung mit Irinotecanhydrochlorid und/oder Loperamid bei 3,4 % der Patienten beobachtet.

**Neutropenie** wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % schwer (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>). Von den auswertbaren Zyklen wiesen 67,3 % eine Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm<sup>3</sup> auf, darunter 2,7 % mit einer Anzahl von < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>. 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/mm<sup>3</sup>) wurde bei 32,6 % der Patienten und 21,8 % der Zyklen beobachtet, wobei keine schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) auftrat.

**Akutes cholinerges Syndrom**

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

**Asthenie** war bei 6,2 % der Patienten unter einer Kombinationstherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu Irinotecanhydrochlorid konnte nicht eindeutig belegt werden.

**Fieber ohne eine Infektion** oder begleitende schwere Neutropenie trat bei 6,2 % der Patienten unter einer Kombinationstherapie auf.

**Laboruntersuchungen**

Vorübergehende Erhöhungen der Serumspiegel (Grad 1 und Grad 2) von AST, ALT, alkalischer Phosphatase und Bilirubin wurden bei jeweils 15 %, 11 %, 11 % bzw. 10 % der Patienten

ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Eine vorübergehende Erhöhung auf Grad 3 wurde bei 0 %, 0 %, 0 % und 1 % der entsprechenden Patienten beobachtet. Grad 4 wurde nicht beobachtet.

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

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

**4.9 Überdosierung**

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

**5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX19.

**Experimentelle Daten**

Irinotecanhydrochlorid ist ein halbsynthetisches Derivat von Camptothecin. Es handelt sich um einen antineoplastischen Wirkstoff, der als spezifischer Hemmstoff der DNA-Topoisomerase I wirkt. Irinotecanhydrochlorid wird in den meisten Geweben durch Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich in gereinigter To-

poisomerase I als aktiver als Irinotecanhydrochlorid und gegenüber mehreren humanen und murinen Tumorzelllinien als zytotoxischer als Irinotecanhydrochlorid erwies. Die Hemmung der DNA-Topoisomerase I durch Irinotecanhydrochlorid 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 Irinotecanhydrochlorid und SN-38 von P-Glycoprotein (MDR) nicht signifikant erkannt, und Irinotecanhydrochlorid zeigte zytotoxische Aktivität gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien.

Weiterhin besitzt Irinotecanhydrochlorid *in vivo* eine breite Antitumorwirkung gegen murine Tumormodelle (P03 duktales 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). Irinotecanhydrochlorid ist auch aktiv gegen Tumore, die das P-Glycoprotein (MDR) exprimieren (Doxorubicin- und Vincristin-resistente P388-Leukämien).

Neben der Antitumoraktivität von Irinotecanhydrochlorid ist die Hemmung der Acetylcholinesterase die wichtigste pharmakologische Wirkung von Irinotecanhydrochlorid.

**Klinische Daten**

**Kombinationstherapie: Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms**

**Kombinationstherapie mit Folsäure und 5-Fluorouracil**

Es wurde eine Phase-III-Studie an 385 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt. Die Patienten erhielten eine Erstlinientherapie, verabreicht entweder alle 2 Wochen (siehe Abschnitt 4.2) oder jede Woche. Im 2-wöchigen Therapieschema folgte auf die Verabreichung von 180 mg/m<sup>2</sup> Irinotecanhydrochlorid einmal alle 2 Wochen am Tag 1 eine Infusion von Folsäure (200 mg/m<sup>2</sup> als 2-stündige intravenöse Infusion) und von 5-Fluorouracil (400 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Bolusinjektion, gefolgt von 600 mg/m<sup>2</sup> als 22-stündige intravenöse Infusion). Am Tag 2 wurden Folsäure und 5-Fluorouracil in gleicher Dosierung



	Kombiniertes Therapieschema (n=198)		Wöchentliche Behandlung (n=50)		Behandlung alle 2 Wochen (n=148)	
	Irinotecan-HCl +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan-HCl +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan-HCl +5FU/FA	5FU/FA
Ansprechrate (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-Wert	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediane Zeit- spanne bis zur Progression (Mo- nate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Wert	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Mediane Wir- kungs-dauer (Mo- nate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		p = 0,043		NS	
Mediane Wir- kungs- und Stabi- lisierungsdauer (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Wert	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediane Zeit- spanne bis zum Therapie-versa- gen (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Wert	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Mediane Überle- bens-zeit (Mo- nate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Wert	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU: 5-Fluorouracil  
FA: Folinsäure  
NS: Nicht signifikant  
\*: Gemäß Analyse der Per-Protokoll-Population

und nach dem gleichen Thera-  
pieschema verabreicht. Im wöchent-  
lichen Therapieschema folgte der Ver-  
abreichung von 80 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan-  
hydrochlorid eine Infusion von Folin-  
säure (500 mg/m<sup>2</sup> als 2-stündige in-  
travenöse Infusion) und danach von

5-FU (2300 mg/m<sup>2</sup> als 24-stündige in-  
travenöse Infusion) über 6 Wochen.  
Bei der Kombinationstherapie mit den  
zwei oben beschriebenen Regimen  
wurde die Wirksamkeit von Irinote-  
canhydrochlorid bei 198 Patienten  
ausgewertet: Tabelle S. 9.

Im wöchentlichen Therapieschema  
war die Inzidenz einer schweren Diar-  
rhö 44,4 % bei mit Irinotecanhydroch-  
lorid in Kombination mit 5-FU/FA be-  
handelten Patienten und 25,6 % bei  
mit 5 FU/FA alleine behandelten Pati-  
enten. Die Inzidenz einer schweren  
Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500

Zellen/mm<sup>3</sup>) betrug 5,8 % bei mit Iri-  
notecanhydrochlorid in Kombination  
mit 5-FU/FA behandelten Patienten  
und 2,4 % bei mit 5-FU/FA alleine be-  
handelten Patienten.

Zusätzlich war die mediane Zeit-  
spanne bis zur endgültigen Ver-  
schlechterung des Performance-Sta-  
tus in der Gruppe, die Irinotecanhyd-  
rochlorid in Kombination mit 5-FU/FA  
erhielten, signifikant länger als in der  
Gruppe, die 5-FU/FA allein erhielten  
(p = 0,046).

Die Lebensqualität wurde in dieser  
Phase-III-Studie anhand des EORTC  
QLQC30-Fragebogens ausgewertet.  
Der Zeitpunkt bis zur endgültigen  
Verschlechterung trat in den mit Iri-  
notecanhydrochlorid behandelten Grup-  
pen konstant später auf. Der allge-  
meine Gesundheitszustand/die Le-  
bensqualität war, obgleich nicht signi-  
fikant, in der Irinotecanhydrochlorid-

Kombinationsgruppe leicht besser.  
Dies zeigt, dass die Wirksamkeit von  
Irinotecanhydrochlorid im Rahmen ei-  
ner Kombinationstherapie erreicht  
werden kann, ohne die Lebensquali-  
tät zu beeinträchtigen

**Kombinationstherapie mit Bevacizumab:**

In einer randomisierten, doppelblin-  
den, aktiv kontrollierten, klinischen  
Phase-III-Studie wurde Bevacizumab  
in Kombination mit Irinotecanhydroch-  
lorid/5-FU/FA als Erstlinientherapie  
bei metastasiertem Dickdarm- oder  
Mastdarmkrebs untersucht (Studie  
AVF2107g). Die zusätzliche Verabrei-  
chung von Bevacizumab zur Kombi-  
nation Irinotecanhydrochlorid/5-  
FU/FA führte zu einer statistisch sig-  
nifikanten Verlängerung der Gesamt-  
überlebenszeit. Der am Kriterium der  
Gesamtüberlebenszeit gemessene

klinische Nutzen der Kombinations-therapie kam bei allen vorher definier-ten Untergruppen zur Geltung (Auf-schlüsselung der Patienten nach Al-ter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisation des Primärtumors, An-zahl der betroffenen Organe und Dauer der metastasierten Erkrank-ung). In diesem Zusammenhang ist auf die Bevacizumab-Fachinformation zu verweisen. Die Wirksamkeitser-gebnisse der Studie AVF2107g sind in unten stehender Tabelle zusam-mengestellt.

**Kombinationstherapie mit Cetuximab**  
EMR 62 202-013: In dieser randomi-sierten Studie an Patienten mit meta-stasiertem kolorektalem Karzinom, die vorher keine Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten hatten, wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecanhydrochlorid plus 5-Fluorouracil/Folinsäure-In-fusionen (5-FU/FA) (599 Patienten) mit der gleichen Chemotherapie ohne Cetuximab (599 Patienten) vergli-chen. Der Anteil der Patienten mit Tu-moren vom KRAS-Wildtyp unter den Fällen, in denen der KRAS-Status ausgewertet werden konnte, betrug 64 %.

Die Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie sind in der unten stehenden Tabelle zusammengestellt.

**Kombinationstherapie mit Capecitabin**

Die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie (CAIRO) sprechen für die Verwen-dung von Capecitabin in einer Initial-dosis von 1.000 mg/m<sup>2</sup> (2 Wochen lang alle 3 Wochen) in Kombination mit Irinotecanhydrochlorid als Erstlinientherapie bei Patienten mit meta-stasiertem kolorektalem Karzinom. 820 Patienten wurden entweder zur sequentiellen Behandlung (n = 410) oder zu einer Kombinationstherapie (n = 410) randomisiert. Bei der se-quentiellen Behandlung handelte es um eine Erstlinientherapie mit Cape-citabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.250 mg/m<sup>2</sup>), eine Zweitlinienthera-pie mit Irinotecanhydrochlorid (350 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1) und eine Drittlinien-therapie als Kombination von Capeci-tabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m<sup>2</sup>) mit Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1). Die Kombinations-therapie bestand aus der Erstlinien-therapie mit Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m<sup>2</sup>) in Kombination mit Irinotecanhydrochlorid (250 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1) (XELIRI) und der Zweitlinientherapie mit Cape-citabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m<sup>2</sup>) und Oxaliplatin (130

AVF2107g		
	Arm 1 Irinotecanhydrochlorid/5FU/FA Placebo	Arm 2 Irinotecanhydrochlorid/5FU/FA Bevacizumab <sup>a</sup>
Fallzahl	411	402
Gesamtüberleben		
Mediane Überle-benszeit (Monate)	15,6	20,3
95 % Konfidenzinter-vall	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard-Ratio <sup>b</sup>		0,660
p-Wert		0,00004
Progressionsfreies Überleben		
Mediane Dauer (Mo-nate)	6,2	10,6
Hazard-Ratio		0,54
p-Wert		< 0,0001
Gesamtansprechrte		
Rate (%)	34,8	44,8
95% Konfidenzinter-vall	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-Wert		0,0036
Wirkungsdauer		
Mediane Dauer (Mo-nate)	7,1	10,4
25. – 75. Perzentile (Monate)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg alle 2 Wochen.

<sup>b</sup> bezogen auf den Kontrollarm.

mg/m<sup>2</sup> am Tag 1). Alle Behandlungs-zyklen wurden in dreiwöchigen Ab-ständen durchgeführt. Bei der Erstlin-ientherapie betrug die mediane pro-gressionsfreie Überlebenszeit in der Intent-to-Treat-Population 5,8 Monate (95 % KI, 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, randomisier-ten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604) sprechen für die Verwendung von Capecitabin in einer

Initialdosis von 800 mg/m<sup>2</sup> (2 Wochen lang alle 3 Wochen) in Kombination mit Irinotecanhydrochlorid und Beva-cizumab als Erstlinientherapie bei Pa-tienten mit metastasiertem kolorekta-lem Karzinom. 115 Patienten wurden zu Capecitabin in Kombination mit Iri-notecanhydrochlorid (XELIRI) und Bevacizumab randomisiert: Capecitabin (2 Wochen lang 2-mal täglich 800 mg/m<sup>2</sup>, danach 7-tägige Therapiepause), 200 mg/m<sup>2</sup> Irinote-canhydrochlorid als 30-minütige Infu-sion alle 3 Wochen am Tag 1 und 7,5 mg/kg Bevacizumab als 30- bis 90-

**Kombinationstherapie mit Cetuximab**

Varia-bel/statis-tisch	Gesamtpopulation		KRAS-Wildtyp Population	
	Cetuximab + FOLFIRI (n = 599)	FOLFIRI (n = 599)	Cetuximab + FOLFIRI (n = 172)	FOLFIRI (n = 176)
<b>ORR:</b>				
% (95% KI)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
p-Wert	0,0038		0,0025	
<b>PFS</b>				
Hazard-Ratio (95% KI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
p-Wert	0,0479		0,0167	

KI = Konfidenzintervall; FOLFIRI = Irinotecanhydrochlorid plus intravenöses 5-FU/FA; ORR = Objec-tive Response Rate (Patienten mit komplettem Ansprechen oder teilweisem Ansprechen), PFS = Progressionsfreies Überleben

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<sup>2</sup>, danach 7-tägige Therapiepause), 130 mg/m<sup>2</sup> 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).

**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 Irinotecanhydrochlorid wurde bei 765 Patienten mit bei Studieneintritt unter 5-FU fortschreitender Erkrankung ausgewertet. (Tabelle S. 11)

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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> ein ähnliches Sicherheitsprofil beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten flüssiger Stühle war Tag 11.

	Phase III					
	Irinotecanhydrochlorid vs. unterstützende Maßnahmen			Irinotecanhydrochlorid vs. 5-FU		
	Irinotecan-HCl	Unterstützende Maßnahmen	p-Wert	Irinotecan-HCl	5FU	p-Wert
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
Progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten (%)	Entf.	Entf.		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

Entf.: Entfällt

\*: Statistisch signifikanter Unterschied

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

Die Wirksamkeit einer Kombination von Cetuximab mit Irinotecanhydrochlorid wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Mit dieser Kombinationstherapie wurden insgesamt 356 Patienten behandelt, die an einem EGFR-exprimierenden, metastasiertem kolorektalem Karzinom litten und kurz davor auf eine Irinotecanhydrochlorid enthaltende Chemotherapie 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 nachfolgend zusammengestellt. (Tabelle S. 12)

Es zeigte sich, dass die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Irinotecanhydrochlorid im Hinblick auf die

objektive Ansprechrate (ORR), die Krankheitskontrollrate (DCR) und die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) 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).

**Pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten**

Die Intensität der hauptsächlich während einer Behandlung mit Irinotecanhydrochlorid 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

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

KI = Konfidenzintervall, DCR = Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate: Patienten, die auf die Behandlung vollständig oder teilweise angesprochen hatten oder deren Zustand mindestens 6 Wochen lang stabil blieb), ORR = Objective Response Rate (Objektive Ansprechrates: Patienten, die auf die Behandlung vollständig oder teilweise ansprachen), OS = Gesamtüberlebensrate, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit

Intensität einer Diarrhö und sowohl den AUC-Werten von Irinotecanhydrochlorid 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 Irinotecanhydrochlorid in mäßigen oder hohen Dosen verabreicht wurde (> 150 mg/m<sup>2</sup>). Eine Verbindung zwischen dem UGT1A1-Genotyp und dem Auftreten von durch Irinotecanhydrochlorid induzierter Diarrhö wurde nicht nachgewiesen.

Bei Patienten, die bekanntermaßen homozygot für UGT1A1\*28 sind, sollte die normale angezeigte Startdosis Irinotecanhydrochlorid verabreicht werden. Jedoch sollten auch diese Patienten hinsichtlich hämatologischer Toxizitäten überwacht werden. Bei Patienten, bei denen bei vor-

herigen Behandlungen hämatologische Toxizitäten auftraten, sollte eine verringerte Startdosis Irinotecanhydrochlorid 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/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen, zeigte Irinotecanhydrochlorid ein zweiphasiges oder dreiphasiges Eliminationsprofil. Die mittlere Plasma-Clearance betrug 15 l/h/m<sup>2</sup>, das Verteilungsvolumen im Steady State (V<sub>ss</sub>) 157 l/m<sup>2</sup>. 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<sup>2</sup> betrug die mittlere maximale Plasmakonzentration von Irinotecanhydrochlorid 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 pharmakokinetischen Parameter zu beobachten.

Eine Analyse der Pharmakokinetik von Irinotecanhydrochlorid 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 Irinotecanhydrochlorid (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 Irinotecanhydrochlorid und SN-38 etwa 65 % bzw. 95 %. Massenbilanz- und metabolische Studien, die mit <sup>14</sup>C-markierter Substanz durchgeführt wurden, zeigten, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten Irinotecanhydrochlorid-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 Irinotecanhydrochlorid 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 Normalwerts ist die Irinotecanhydrochlorid-Clearance um ca. 40 % verringert. Bei diesen Patienten führt eine Irinotecanhydrochlorid-Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> zu einer Arzneimittelexposition im Plasma, die der nach einer Dosis von 350 mg/m<sup>2</sup> bei Krebspatienten mit normalen Leberwerten beobachteten vergleichbar ist.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine mutagene Wirkung von Irinotecanhydrochlorid und SN-38 konnte in vitro im Chromosomen-Aberrations-test 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<sup>2</sup> 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.

#### Reproduktion

Irinotecanhydrochlorid war teratogen bei Ratten und Kaninchen bei Dosen unterhalb der therapeutischen humanen Dosis. Bei Ratten zeigten die Jungtiere behandelter Tiere mit externen Abnormalitäten erniedrigte Fertilität. Dies wurde bei morphologisch normalen Jungtieren nicht beobachtet. Bei schwangeren Ratten zeigte sich erniedrigtes Plazentagewicht und beim Nachwuchs erniedrigtes fötales Überleben und eine Zunahme von abnormem Verhalten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (Ph. Eur.)  
Milchsäure  
Natriumhydroxid-Lösung (4%)  
Salzsäure (10%)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

### 6.3. Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit der ungeöffneten Durchstechflaschen beträgt 3 Jahre.

Irinotecan Lösung ist bis zu 28 Tage mit Infusionslösungen (0,9 % Natriumchlorid- und 5 % Glucose-Lösung) physikalisch und chemisch stabil, wenn sie in LDPE- oder PVC- Behältern bei 5 °C oder bei 25 °C und lichtgeschützt gelagert wird. Wenn die Lösung dem Licht ausgesetzt wird, wurde eine physikochemische Stabilität bis zu 3 Tage festgestellt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Falls das Arzneimittel nicht sofort angewendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung beim Anwender. Das zubereitete Arzneimittel sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2-8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

Lagerbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 5-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Braunglas mit grauem Chlorobutyl-Kautschukstopfen und orangefarbenem Aluminium-Flip-off-Verschluss.

5 ml  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 5-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Braunglas mit grauem Chlorobutyl-Kautschukstopfen und rotem Aluminium-Flip-off-Verschluss.

15 ml  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 20-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Braunglas mit grauem Chlorobutyl-Kautschukstopfen und orangefarbenem Aluminium-Flip-off-Verschluss.

25 ml  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 30-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Braunglas mit grauem Chlorobutyl-Kautschukstopfen und orangefarbenem Aluminium-Flip-off-Verschluss.

#### Packungsgrößen:

2 ml  
5 ml  
15 ml  
25 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wie bei anderen antineoplastischen Substanzen ist auch bei der Herstellung von Irinotecan-Injektion und beim Umgang mit diesem Präparat Vorsicht geboten. Die Zubereitung sollte in einer Schutzkammer erfolgen, wobei Schutzhandschuhe und Schutzkleidung zu tragen sind. Steht keine Schutzkammer zur Verfügung, sollten Mundschutz und Schutzbrille verwendet werden.

Falls Irinotecan Lösung oder die Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommt, sofort gründlich mit Wasser und Seife abwaschen. Falls Irinotecan Lösung oder die Infusionslösung mit Schleimhäuten in Kontakt kommt, sofort gründlich mit Wasser abwaschen.

#### Zubereitung der intravenösen Infusionslösung

Wie bei anderen Infusionslösungen ist auch die Irinotecan-Lösung unter Verwendung einer aseptischen Technik herzustellen (siehe Abschnitt 6.3).

Falls in den Durchstechflaschen oder nach der Verdünnung Ausfällungen beobachtet werden, ist das Präparat entsprechend den Standardverfahren für die Entsorgung zytotoxischer Substanzen zu verwerfen.

Die erforderliche Menge an Irinotecan-Lösung 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 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.

**Entsorgung:**

Nur zur einmaligen Anwendung. Alle zur Verdünnung und Verabreichung verwendeten Materialien sind entsprechend im Krankenhaus geltenden Standardverfahren für die Entsorgung zytotoxischer Substanzen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

95125.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

18.10.2016

**10. STAND DER INFORMATION**

03/2018

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.