

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irinotecan Accord 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$, entsprechend 17,33 mg Irinotecan.

Jede Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 40 mg Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$ (40 mg/2 ml).

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$ (100 mg/5 ml).

Jede Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 300 mg Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$ (300 mg/15 ml).

Jede Durchstechflasche mit 25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 500 mg Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$ (500 mg/25 ml).

Jede Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1000 mg Irinotecanhydrochlorid $3 \text{ H}_2\text{O}$ (1000 mg/50 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 partikelfreie 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 Folsäure 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 RAS Wildtyp, die zuvor keine Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten

haben, oder nach Versagen einer Irinotecan-haltigen zytotoxischen Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

Irinotecan Accord ist in Kombination mit 5-Fluorouracil, Folsäure 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**Dosierung**

Nur für Erwachsene. Irinotecan Accord wird in eine periphere oder zentrale Vene infundiert.

Empfohlene Dosierung:**Als Monotherapie (für vorbehandelte Patienten):**

Die empfohlene Dosis von Irinotecan Accord beträgt 350 mg/m^2 und wird als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten alle 3 Wochen verabreicht (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Als Kombinationstherapie (für nicht vorbehandelte Patienten):

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

- Irinotecan Accord plus 5-Fluorouracil und Folsäure alle 2 Wochen

Die empfohlene Dosis von Irinotecan Accord beträgt 180 mg/m^2 einmal alle 2 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 – 90 Minuten, gefolgt von einer Infusion mit Folsäure 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 Irinotecan-haltigen Regimes verabreicht wurde. Irinotecan 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 angemessenem Abklingen 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 eine Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Eine Dosisreduktion von 15 bis 20 % für Irinotecan Accord und/oder 5-FU sollte gegebenenfalls 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 Irinotecan müssen entsprechend der Produktinformation dieses Arzneimittels befolgt werden.

In der Fachinformation von Bevacizumab sind die Maßnahmen beschrieben, die bei den Nebenwirkungen von Bevacizumab zu ergreifen sind.

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^2 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 Bilirubin Spiegel im Blut. Bei diesen Patienten mit einer Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit größer als 50 % ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2), wodurch ein erhöhtes Risiko für eine Hepatotoxizität 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/m².
- 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/m².
- Patienten mit einem Bilirubinwert über dem 3-Fachen des oberen Normalwertes dürfen nicht mit Irinotecan Accord behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine Daten über Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor, die mit Irinotecan 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan bei Kindern und Jugendlichen ist bislang nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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.

4.3 Gegenanzeigen

- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4)
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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)
- Attenuierte Lebendimpfstoffe (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 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.

Angeichts 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 wenigen seltenen Fällen, in denen es unwahrscheinlich ist, dass die Patienten die Empfehlungen zur Behandlung der Nebenwirkungen einhalten (Notwendigkeit einer sofortigen und anhaltenden anti-diarrhöischen Behandlung kombiniert mit hoher Flüssigkeitsaufnahme 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 verabreicht. 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 Irinotecan. 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 anti-diarrhöische 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/mm³).

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 Strahlenbehandlung 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 Bilirubin Spiegel unter 1,0 mg/dl aufwiesen.

Während der Behandlung mit Irinotecan Accord 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 $> 38^{\circ}\text{C}$ und Neutrophilenzahl ≤ 1000 Zellen/mm³) 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 Patienten mit schwerer Diarrhö 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 Irinotecan verbunden sind, und sie werden bei höheren Irinotecan-

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 Irinotecan tritt gelegentlich eine interstitielle Lungenerkrankung auf, die sich in Form von Lungeninfiltraten darstellt. Eine interstitielle Lungenerkrankung 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 Irinotecan 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 von Irinotecan Accord 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 Ver-

abreichung von Irinotecan 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 Irinotecan) ist Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann bei dieser Population notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2).

Herzkrankungen

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

Folglich sollten Patienten mit bekannten Risikofaktoren engmaschig überwacht werden, und es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um eine Minimierung aller modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu versuchen.

Gefäßerkrankungen

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

Patienten mit herabgesetzter UGT1A1-Aktivität

Bei Patienten, deren Aktivität von UGT1A1 herabgesetzt ist (Poor Metabolisers), z. B. Patienten mit Gilbert-Syndrom (z. B. homozygot für UGT1A1*28 oder UGT1A1*6-Varianten) besteht nach Behandlung mit Irinotecan ein erhöhtes Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö. Das Risiko steigt mit der Höhe der Irinotecan-Dosis. Obwohl eine genaue Reduzierung der Anfangsdosis nicht festgelegt wurde, sollte eine reduzierte Anfangsdosis von Irinotecan bei Patienten in Betracht gezogen werden, deren UGT1A1-Aktivität herabgesetzt ist (Poor Metabolisers), insbesondere bei Patienten, die Dosen $> 180\text{ mg/m}^2$ erhalten, oder bei gebrechlichen Patienten. Für Dosierungsempfehlungen bei dieser Patientenpopulation sollten die aktuellen klinischen Leitlinien hinzugezogen werden. Spätere Dosen können je nach individueller Verträglichkeit der Behandlung erhöht werden. Zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö kann eine UGT1A1-Genotypisierung hinzugezogen werden. Allerdings ist der klinische Nutzen einer vor der Behandlung durchgeführten Genotypisierung ungewiss, da der UGT1A1-Polymorphismus nicht für alle Toxizitätserscheinungen der Irinotecan-Therapie verantwortlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Sonstiges

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.

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

Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter/Männern:

Aufgrund des Potenzials für Genotoxizität wird weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter empfohlen, während der Behandlung und für 6 Monate nach der letzten Irinotecan-Dosis eine hochwirksame Empfängnisverhütung anzuwenden.

Aufgrund des Potenzials für Genotoxizität wird männlichen Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter empfohlen, während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Irinotecan-Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Stillen

Aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen bei stillenden Säuglingen sollte das Stillen während der Dauer der Therapie mit Irinotecan Accord unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Sonstige Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält 45 mg Sorbitol pro Milliliter (siehe Abschnitt 2). Sorbitol ist eine Fructosequelle. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Bei Babys und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

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

Attenuierte Lebendimpfstoffe (z. B. Gelbfieber-Impfstoff): Risiko einer potenziell letalen Allgemeinerkrankung. Die Inokulation mit einem Lebendimpfstoff ist bei Patienten unter Irinotecan-Behandlung und in den 6 Monate nach Absetzen der Chemotherapie zu vermeiden. Vakzine mit abgetöteten oder inaktivierten Erregern können angewendet werden, das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann allerdings herabgesetzt sein.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit starken Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450 3A45 (CYP3A4) kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4):

Starke CYP3A4- und/oder UGT1A1-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Apalutamid):

Risiko einer verminderten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid und verminderten pharmakodynamischen Wirkungen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-induzierenden Antikonvulsiva zu einer verminderten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid und verminderten pharmakodynamischen Wirkungen führt. Die Wirkungen solcher antikonvulsiven Arzneimittel spiegeln sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38G um 50 % oder mehr wider. Neben der Induktion von Cytochrom P450 3A-Enzymen könnten eine verstärkte Glucuronidierung und eine verstärkte biliäre Exkretion bei der Verminderung der Exposition gegenüber Irinotecan und dessen Metaboliten eine Rolle spielen.

Zusätzlich bei Phenytoin: Risiko der Exazerbation von Krampfanfällen, die, verursacht durch zytotoxische Arzneimittel, aus der verminderten digestiver Phenytoin-Absorption resultieren.

Starke CYP3A4-Inhibitoren: (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Proteasehemmer, Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin):

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

UGT1A1-Inhibitoren: (z. B. Atazanavir, Ketoconazol, Regorafenib)

Risiko einer erhöhten systemischen Exposition von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan. Dies ist zu berücksichtigen, wenn die Kombination unvermeidbar ist.

Sonstige CYP3A4-Inhibitoren: (z. B. Crizotinib, Idelalisib)

Risiko einer erhöhten Toxizität von Irinotecan, da die Metabolisierung von Irinotecan durch Crizotinib oder Idelalisib vermindert wird.

Vorsicht bei der Anwendung

Vitamin-K-Antagonisten: Erhöhtes Risiko hämorrhagischer und thrombotischer Ereignisse bei Tumorerkrankungen. Wenn Vitamin-K-Antagonisten angezeigt sind, ist eine häufigere Überwachung der INR (International Normalised Ratio) notwendig.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen

Immundeprimiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus): Exzessive Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation.

Neuromuskulär blockierende Wirkstoffe: Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und neuromuskulär blockierenden Wirkstoffen kann nicht ausgeschlossen werden. Da Irinotecan Accord Anticholinesterase-Aktivität aufweist, könnten Arzneimittel mit Anticholinesterase-Aktivität die neuromuskulär blockierenden Wirkungen von Suxamethonium verlängern und die neuromuskuläre Blockade von nicht-depolarisierenden Arzneimitteln kann antagonisiert werden.

Andere Kombinationstherapien

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

Bevacizumab: Die Ergebnisse einer diesbezüglichen Interaktionsstudie zeigten keine signifikante Wirkung von Bevacizumab auf die Pharmakokinetik von Irinotecan und dessen aktiven Metaboliten SN-38. Eine Erhöhung der Toxizität aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Cetuximab: Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird.

Antineoplastische Wirkstoffe (einschließlich Flucytosin als Prodrug für 5-Fluorouracil): Nebenwirkungen von Irinotecan, wie z. B. Myelosuppression, können durch andere antineoplastische Wirkstoffe mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Empfängnisverhütung**

Aufgrund des Potenzials für Genotoxizität wird weiblichen Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter geraten, während der Behandlung und für 6 Monate nach der letzten Irinotecan-Dosis eine hochwirksame Empfängnisverhütung zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des Potenzials für Genotoxizität wird männlichen Patienten mit weiblichen Partnern im fortpflanzungsfähigen Alter geraten, während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Irinotecan-Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Irinotecan bei Schwangeren vor. Bei Tieren zeigt Irinotecan eine embryotoxische und teratogene Wirkung (siehe Abschnitt 5.5). Basierend auf den Ergebnissen der Tierstudien und dem Wirkmechanismus von Irinotecan darf Irinotecan Accord daher während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, sofern nicht unbedingt erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten erst dann mit Irinotecan behandelt werden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen ist. Eine Schwangerschaft sollte vermieden werden, wenn einer der beiden Partner Irinotecan erhält.

Stillzeit

Die verfügbaren Daten sind begrenzt, deuten aber darauf hin, dass Irinotecan und sein Metabolit in die Muttermilch übergehen. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen bei Säuglingen darf daher während der Behandlung mit Irinotecan Accord nicht gestillt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Fertilität

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

Vor Beginn der Einnahme von Irinotecan Accord sollten die Patienten über die Erhaltung der Keimzellen beraten werden.

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

Irinotecan Accord hat einen moderaten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind vor dem möglichen Auftreten von Schwindel oder Sehstörungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan Accord auftreten können, zu warnen und darauf hinzuweisen, dass sie bei Auftreten dieser Symp-

tome kein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen**KLINISCHE STUDIEN**

Eine umfassende Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte in Studien bei metastasierendem Kolorektalkarzinom; die Häufigkeiten sind unten angegeben. Es ist zu erwarten, dass die unerwünschten Reaktionen bei anderen Indikationen ähnlich sind wie beim Kolorektalkarzinom.

Zu den häufigsten ($\geq 1/10$), dosisbegrenzenden Nebenwirkungen von Irinotecan gehören verzögerte Diarrhö (mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung) und Erkrankungen des Blutes, einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombopenie.

Neutropenie ist eine dosisbegrenzende toxische Wirkung. Die Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ; unabhängig von einer Anwendung als Mono- oder Kombinationstherapie wurden die Tiefstwerte der Neutrophilenzahlen im Median an Tag 8 erreicht.

Ein vorübergehendes, schweres akutes cholinerges Syndrom wurde sehr häufig beobachtet. Als Hauptsymptome, die während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion mit Irinotecan auftraten, wurden früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Beschwerden, wie Bauchschmerzen, Schwitzen, Miosis und vermehrter Speichelfluss beschrieben. Diese Symptome verschwanden nach der Verabreichung von Atropin (siehe Abschnitt 4.4).

MONOTHERAPIE

Die nachfolgend genannten Nebenwirkungen, die möglicherweise oder

wahrscheinlich auf die Gabe von Irinotecan zurückzuführen sind, wurden an 765 Patienten unter einer Monotherapie in der empfohlenen Dosierung von 350 mg/m² erhoben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/100$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Monotherapie)

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

Bei etwa 10 % der Patienten, die mit einem Antiemetikum behandelt wurden, 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/mm³). Von den auswertbaren Zyklen wiesen 18 % eine Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm³ auf, darunter 7,6 % mit einer Anzahl von < 500 Zellen/mm³. Eine vollständige Erholung wurde gewöhnlich bis zum 22. Tag erreicht.

Febrile Neutropenie wurde bei 6,2 % der Patienten und 1,7 % der Zyklen beobachtet.

Infektionen traten bei etwa 10,3 %

Tabelle 1: Berichtete Nebenwirkungen unter Monotherapie mit Irinotecan (Dosischema 350 mg/m² alle 3 Wochen)

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

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

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

Eine **Thrombozytopenie** (< 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 7,4 % der Patienten und 1,8 % der Zyklen beobachtet, wobei bei 0,9 % der Patienten und 0,2 % der Zyklen Thrombozytenzahlen von \leq 50.000 Zellen/mm³ 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 Irinotecan konnte nicht eindeutig belegt werden.

Pyrexie 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 Irinotecan. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab beeinflusst wird oder umgekehrt. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z. B. 88 % akneiforme Dermatitis). Über die Nebenwirkungen der Kombination von Irinotecan 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, myokardiale Ischämie/Myokardinfarkt; *Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4*: Febrile Neutropenie. Die vollständige Auflistung der Nebenwirkungen von Ca-

pecitabin 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 Irinotecan/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 Irinotecan/5-FU/FA als Bolus allein erhielten. Über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab.

Irinotecan 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 in Tabelle 2 genannten Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Verabreichung von Irinotecan zurückzuführen waren, wurden bei 145 Patienten berichtet,

die alle zwei Wochen mit der empfohlenen Dosis von 180 mg/m² Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelt wurden.

Siehe Tabelle 2.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Kombinationstherapie)

Eine **schwere Diarrhö** wurde bei 13,1 % der Patienten, die den Empfehlungen zur Behandlung der Diarrhö folgten, 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 Irinotecan 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/mm³). Von den auswertbaren Zyklen wiesen 67,3 % eine Neutrophilenzahl unter 1.000 Zellen/mm³ auf, darunter 2,7 % mit einer Anzahl von < 500 Zellen/mm³. Eine vollständige Erholung wurde gewöhnlich innerhalb von 7 – 8 Tagen erreicht.

Febrile Neutropenie wurde bei 3,4 % der Patienten und 0,9 % der Zyklen beobachtet.

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

Über eine **Anämie** wurde bei etwa 97,2 % der Patienten (2,1 % mit Hämoglobinwerten < 8 g/dl) berichtet.

Eine **Thrombozytopenie** (< 100.000 Zellen/mm³) wurde bei 32,6 % der Patienten und 21,8 % der Zyklen beobachtet, wobei keine schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Zellen/mm³) auftrat.

Tabelle 2: Berichtete Nebenwirkungen mit Irinotecan in einer Kombinationstherapie (Dosisschema 180 mg/m² 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 Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
	Häufig	Bauchschmerzen, Obstipation
Untersuchungen	Sehr häufig	Transaminasen (AST und ALT) erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, alkalische Phosphatase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung, Asthenie
	Häufig	Pyrexie

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 Irinotecan konnte nicht eindeutig belegt werden.

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

Laboruntersuchungen

Vorübergehende Serumspiegel (Grad 1 und Grad 2) entweder von SGOT, SGPT, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin wurden bei jeweils 15 %, 11 %, 11 % bzw. 10 % der Patienten ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Ein vorübergehender 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.

WEITERE NEBENWIRKUNGEN BERICHTET IN KLINISCHEN STUDIEN MIT WÖCHENTLICHEM IRINOTECAN-REGIME

Die folgenden zusätzlichen arzneimittelbezogenen Ereignisse wurden in klinischen Studien mit Irinotecan berichtet: Schmerz, Sepsis, Rektalstörung, gastrointestinaler Candida-Befall, Hypomagnesiämie, Hautausschlag, kutane Zeichen, anormaler Gang, Konfusion, Kopfschmerz, Synkope, Hitzewallung, Bradykardie, Harnwegsinfektion, Schmerzen in der Brust, erhöhtes GGTP, Extravasation, Tumorlyse-Syndrom, kardiovaskuläre Störungen (Angina pectoris, Herzstillstand, Myokardinfarkt, Myokardischämie, periphere Gefäßstörung, Gefäßstörung), thromboembolische Ereignisse (arterielle Thrombose, zerebraler Infarkt, zerebrovaskulärer Insult, tiefe Thrombophlebitis, Embolie der unteren Extremitäten, Lungenembolie, Thrombophlebitis, Thrombose und plötzlicher Tod) (siehe Abschnitt 4.4).

ERFAHRUNGEN NACH MARKTEINFÜHRUNG

Die Häufigkeiten der Erfahrungen nach Markteinführung sind nicht bekannt (können aus den verfügbaren Daten nicht bestimmt werden).

Siehe Tabelle 3.

Tabelle 3

Systemorganklasse nach MedDRA	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	pseudomembranöse Kolitis, von denen eine als bakteriell bedingt dokumentiert wurde (Clostridium difficile) Sepsis Pilzinfektion* virale Infektion†
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	periphere Thrombozytopenie mit Anti-Thrombozyten-Antikörpern
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensitivitätsreaktion anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Dehydratation (aufgrund von Durchfall und Erbrechen) Hypovolaemie
Erkrankungen des Nervensystems	Sprachstörungen generell transients Natur, in einigen Fällen war das Ereignis verbunden mit dem cholinergen Syndrom, beobachtet während und kurz nach Infusion von Irinotecan Parästhesie unfreiwillige Muskelkontraktionen
Herzerkrankungen	Hypertonie (während und nach Infusion) Herz-Kreislauf-Versagen‡
Gefäßerkrankungen	Hypotonie‡
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Interstitielle Lungenerkrankung, die sich als Lungeninfiltrate zeigt, kommt gelegentlich bei Irinotecan-Therapie vor; frühe Effekte wie Dyspnoe wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4) Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.4) Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	intestinale Verstopfung Ileus: Fälle von Ileus ohne vorhergehende Kolitis wurden berichtet Megakolon gastrointestinale Blutung Kolitis; in einigen Fällen erschwert durch Ulzeration, Blutung, Ileus oder Infektion Typhlitis ischämische Kolitis ulzerative Kolitis symptomatisch oder asymptomatisch erhöhte Pankreasenzyme intestinale Perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	Steatohepatitis Steatosis der Leber
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Krämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenfunktionsstörung und akutes Nierenversagen generell bei Patienten mit Infektionen und/oder reduziertem Volumen aufgrund schwerer gastrointestinaler Toxizität‡ Niereninsuffizienz ‡
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Infusionsstelle
Untersuchungen	Amylase im Serum erhöht Lipase erhöht Hypokaliämie Hyponatriämie meistens verbunden mit Diarrhö und Erbrechen Erhöhte Serumspiegel von Transaminasen (z. B. AST und ALT) bei fehlenden progredienten Lebermetastasen wurden sehr selten berichtet

* z.B. Pneumocystis jirovecii Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, Systemische candida.

† z.B. Herpes Zoster, Influenza, Hepatitis B Reaktivierung, Zytomegalievirus-Kolitis.

‡ Unregelmäßige Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten beobachtet, die Episoden von Dehydrierung, verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen, oder Sepsis entwickelten.

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

Symptome

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.

Behandlung

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: Antineoplastische Mittel, Topoisomerase-1 (TOP-1)-Inhibitoren
ATC-Code: L01CE02.

Wirkmechanismus**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 gegenüber mehreren humanen und murinen 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 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). 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**Kombinationstherapie: Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms****Kombinationstherapie mit Folin-säure 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 Therapie-schemata folgte auf die Verabreichung von 180 mg/m² Irinotecan einmal alle 2 Wochen am Tag 1 eine Infusion von Folin-säure (200 mg/m² als 2-stündige intravenöse Infusion) und von 5-Fluorouracil (400 mg/m² als intravenöse Bolusinjektion, gefolgt von 600 mg/m² als 22-stündige intravenöse Infusion). Am Tag 2 wurden Folin-säure und 5-Fluorouracil in gleicher Dosierung und nach dem gleichen Therapie-schemata verabreicht. Im wöchentlichen Therapie-schemata folgte der Verabreichung von 80 mg/m² Irinotecan eine Infusion von Folin-säure (500 mg/m² als 2-stündige intravenöse Infusion) und danach von 5-FU (2300 mg/m² als 24-stündige intravenöse Infusion) über 6 Wochen.

Bei der Kombinationstherapie mit den zwei oben beschriebenen Regimen wurde die Wirksamkeit von Irinotecan bei 198 Patienten ausgewertet:

Siehe Tabelle 4.

Im wöchentlichen Therapie-schemata war die Inzidenz einer schweren Diarrhö 44,4 % bei mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelten Patienten und 25,6 % bei mit 5-FU/FA alleine behandelten Patienten. Die Inzidenz einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) betrug

Tabelle 4

	Kombiniertes Therapie-schemata (n=198)		Wöchentliche Behandlung (n=50)		Behandlung alle 2 Wochen (n=148)	
	Irinotecan-HCl +5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan-HCl +5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan-HCl +5-FU/FA	5-FU/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 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 Wirkungs-dauer (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	

5-FU: 5-Fluorouracil

FA: Folin-säure

NS: Nicht signifikant

*: Gemäß Analyse der Per-Protokoll-Population

5,8 % bei mit Irinotecan in Kombination mit 5-FAFU/FA behandelten Patienten und 2,4 % bei mit 5-FU/FA 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/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 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 Bevacizumab:

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, klinischen Phase-III-Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan/5-FU/FA als Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs untersucht (Studie AVF2107g). Die zusätzliche Verabreichung von Bevacizumab zur Kombination Irinotecan/5-FU/FA 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 Tabelle 5 zusammengestellt.

Siehe Tabelle 5.

Kombinationstherapie mit Cetuximab

EMR 62 202-013: In dieser randomisierten Studie an Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die vorher keine Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten hatten, wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecan plus 5-Fluorouracil/Folinsäure-Infusionen (5-FU/FA) (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 Tabelle 6 zusammengestellt.

Siehe Tabelle 6.

Tabelle 5

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotecan/5-FU/FA Placebo	Arm 2 Irinotecan/5-FU/FA Bevacizumab ^a
Fallzahl	411	402
Gesamtüberleben		
Mediane Überlebenszeit (Monate)	15,6	20,3
95 % Konfidenzintervall	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard-Ratio ^b		0,660
p-Wert		0,00004
Progressionsfreies Überleben		
Mediane Dauer (Monate)	6,2	10,6
Hazard-Ratio		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		
Mediane Dauer (Monate)	7,1	10,4
25. – 75. Perzentile (Monate)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg alle 2 Wochen.

^b Bezogen auf den Kontrollarm.

Tabelle 6

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

KI = Konfidenzintervall

FOLFIRI = Irinotecan plus intravenöses 5-FU/FA

ORR = Objective Response Rate (Patienten mit komplettem Ansprechen oder teilweisem Ansprechen)

PFS = Progressionsfreies Überleben

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/m² (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 um eine Erstlinientherapie mit Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.250 mg/m²), eine Zweitlinientherapie mit Irinotecan (350 mg/m² am Tag 1) und eine Drittlinientherapie als Kombination von Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m²) mit Oxaliplatin (130 mg/m² am Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus der Erstlinientherapie mit Capecita-

bin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m²) in Kombination mit Irinotecan (250 mg/m² am Tag 1) (XELIRI) und der Zweitlinientherapie mit Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m²) und Oxaliplatin (130 mg/m² 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 % 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, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604) sprechen für die Verwendung von Capecitabin in einer Initialdosis von 800 mg/m² (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/m², danach 7-tägige Therapiepause), 200 mg/m² Irinotecan 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/m², danach 7-tägige Therapiepause), 130 mg/m² Oxaliplatin als 2-stündige 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 Irinotecan wurde bei 765 Patienten mit bei Studieneintritt unter 5-FU fortschreitender Erkrankung ausgewertet.

Siehe Tabelle 7.

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/m² 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/m² ein ähnliches Sicherheitsprofil beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten flüssiger Stühle war Tag 11.

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, metastasiertem kolorektalem Karzinom litten und kurz davor auf eine Irinotecan 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 Irinotecan (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.

Siehe Tabelle 8.

Tabelle 7

	Phase III					
	Irinotecan vs. unterstützende Maßnahmen			Irinotecan vs. 5-FU		
	Irinotecan-HCl n = 183	Unterstützende Maßnahmen n = 90	p-Wert	Irinotecan-HCl n = 127	5-FU n = 129	p-Wert
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

Tabelle 8

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

KI = Konfidenzintervall

DCR = Disease Control Rate (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 Ansprechrte: Patienten, die auf die Behandlung vollständig oder teilweise ansprachen)

OS = Gesamtüberlebensrate

PFS = progressionsfreie Überlebenszeit

Es zeigte sich, dass die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Irinotecan im Hinblick auf die objektive Ansprechraten (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, $p = 0,48$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m² 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 pharmakokinetischen Parameter zu beobachten.

Verteilung

Die Phase-I-Studie an 60 Patienten mit einem Dosierungsregime einer 30-minütigen intravenösen Infusion von 100 bis 750 mg/m² alle 3 Wochen zeigte ein Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) von 157 l/m².

In vitro betrug die Plasmaproteinbindung von Irinotecan und SN-38 etwa 65 % bzw. 95 %.

Biotransformation

Massenbilanz- und metabolische Studien, die mit ¹⁴C-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.

Elimination

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 Plasma-Clearance betrug 15 l/h/m². 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.

Bei Patienten mit einer Bilirubinämie zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des oberen Normalwerts ist die Irinotecan-Clearance um ca. 40 % verringert. Bei diesen Patienten führt eine Irinotecan-Dosis von 200 mg/m² zu einer Arzneimittelexposition im Plasma, die nach einer Dosis von 350 mg/m² bei Krebspatienten mit normalen Leberwerten beobachteten vergleichbar ist.

Linearität/Nichtlinearität

Eine populations-pharmakokinetische Analyse von Irinotecan wurde bei 148 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt, die in Phase-II-Studien mit unterschiedlichen Schemata und mit verschiedenen Dosen behandelt wurden. Die pharmakokinetischen Parameter, die mittels eines 3-Kompartiment-Modells berechnet wurden, waren denen in Phase-I-Studien beobachteten ähnlich. Alle Studien zeigten, dass die Irinotecan (CPT-11) und SN-38 Exposition proportional mit der verabreichten CPT-11-Dosis ansteigt; ihre Pharmakokinetik ist unabhängig von der Anzahl der vorausgegangenen Zyklen und dem Verabreichungsschema.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehung(en)

Die Intensität der bei Irinotecan Accord hauptsächlich anzutreffenden Toxizitäten (z. B. Leuko-/Neutropenie und Diarrhoe) hängt mit der Exposition (AUC) gegenüber der Muttersubstanz und dem Metaboliten SN38 zusammen. Signifikante Korrelationen wurden zwischen der hämatologischen Toxizität (Abnahme der weißen Blutzellen und Neutrophilen am Nadir) oder der Intensität der Diarrhoe und den AUC-Werten von sowohl Irinotecan als auch des Metaboliten SN-38 bei der Monotherapie beobachtet.

Patienten mit herabgesetzter 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-Glukuronid (SN38G), beteiligt. Das UGT1A1-Gen ist hochpolymorph, was zu einer Variabilität der metabolischen Kapazität der einzelnen Personen führt. Die am besten charakterisierten genetischen UGT1A1-Varianten sind UGT1A1*28 und UGT1A1*6. Diese Varianten und andere angeborene Defekte der UGT1A1-Expression (wie das Gilbert-Syndrom und das Crigler-Najjar-Syndrom) sind mit verringerter Aktivität dieser Enzyme assoziiert.

Bei Patienten, deren Aktivität von UGT1A1 herabgesetzt ist (Poor Metabolisers), (z. B. homozygot für UGT1A1*28 oder UGT1A1*6-Varianten), besteht nach Behandlung mit Irinotecan ein erhöhtes Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö, da es zu einer Akkumulation von SN-38 kommt. Die Daten mehrerer Metaanalysen haben ergeben, dass ein erhöhtes Risiko bei Patienten steht, die Irinotecan-Dosen >180 mg/m² erhalten (siehe Abschnitt 4.4). Zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö kann eine UGT1A1-Genotypisierung hinzugezogen werden. In der europäischen, afrikanischen, nahöstlichen und lateinamerikanischen Bevölkerung kommt Homozygotie für UGT1A1*28 mit einer Häufigkeit von 8–20 % vor. Die *6-Variante ist in diesen Populationen so gut wie nicht anzutreffen. In der ostasiatischen Bevölkerung liegt die Häufigkeit von *28/*28 bei 1–4 %, für *6/*28 bei 3–8 % und für *6/*6 bei 2–6 %. In der zentral- und südasiatischen Bevölkerung liegt die Häufigkeit von *28/*28 bei etwa 17 %, für *6/*28 bei 4 % und für *6/*6 bei 0,2 %.

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/m² 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

Irinotecan war teratogen bei Ratten und Kaninchen bei Dosen unterhalb der therapeutischen humanen Dosis. Bei Ratten zeigten die Jungtiere behandelte 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 (E 420)

Milchsäure

Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Einstellung)

Salzsäure (zur pH-Einstellung)

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.

50 ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 50-ml-Durchstechflasche aus USP-I-Braunglas mit grauem Silikonstopfen und orangefarbenem Aluminium-Flip-off-Verschluss.

Packungsgrößen:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 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 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 0,9 % Natriumchlorid-Lösung oder 5 % Glucose-Lösung enthält. Die Infusions-

lösung 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 B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

95125.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG /VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Oktober 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Oktober 2021

10. STAND DER INFORMATION

09/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.