

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Irinotesin 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Die Lösung enthält 20 mg/ml Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O (entsprechend 17,33 mg/ml Irinotecan).

Eine Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat enthält 40 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat enthält 100 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O.

Eine Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat enthält 300 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sorbitol E420, Natriumverbindungen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, gelbe Lösung

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Irinotesin ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom angezeigt:

- in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie einer fortgeschrittenen Erkrankung
- als Monotherapie bei Patienten, die auf ein etabliertes, 5-Fluorouracil enthaltendes Behandlungsregime nicht angesprochen haben

In Kombination mit Cetuximab ist es angezeigt zur Behandlung von Patienten mit epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-exprimierendem metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRAS Wildtyp), deren metastasierte Erkrankung nicht vorbehandelt ist oder nach Versagen einer Irinotecan einschließenden zytotoxischen Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

In Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab ist es angezeigt zur First-Line-Therapie bei Patienten mit metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums.

In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab wird Irinotesin als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs angewendet.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Nur für Erwachsene. Irinotesin Infusionslösung soll in eine periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Art der Anwendung**Vorsichtsmaßnahmen vor Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels**

Irinotesin ist zytotoxisch. Zu Informationen bezüglich Verdünnung und besonderer Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

und sonstigen Hinweisen zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Irinotesin sollte nicht als intravenöser Bolus oder als intravenöse Infusion mit einer Dauer von weniger als 30 Minuten oder länger als 90 Minuten verabreicht werden.

Empfohlene Dosierung**Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten):**

Die empfohlene Dosierung von Irinotesin beträgt 350 mg/m<sup>2</sup>, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 90 Minuten alle 3 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

**Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten):**

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

- Irinotesin plus 5-FU/FS im zweiwöchentlichen Schema.

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

Zur Dosierung und Art der Verabreichung einer begleitenden Behandlung mit Cetuximab wird auf die Produktinformation für dieses Arzneimittel verwiesen.

Normalerweise wird dieselbe Dosis Irinotecan angewendet, die in den letzten Zyklen des vorherigen Irinotecan-haltigen Regimes verabreicht wurde. Irinotesin darf nicht früher als 1 Stunde nach Ende der Cetuximab-Infusion verabreicht werden.

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

Zur Dosierung und Art der Verabreichung der Capecitabin-Kombination beachten Sie bitte Abschnitt 5.1 und informieren Sie sich in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation von Capecitabin.

Dosisanpassungen

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

Bei Beginn einer nachfolgenden Infusion muss die Dosis von Irinotesin und gegebenenfalls von 5-FU entsprechend dem schwersten Grad der bei der vorhergehenden Infusion beobachteten Nebenwirkungen verringert werden. Die Behandlung muss um 1 bis 2 Wochen verschoben werden, um eine Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Bei folgenden Nebenwirkungen sollte eine Verringerung der Dosis von Irinotesin und/oder gegebenenfalls von 5-FU um 15 bis 20 % erfolgen:

- hämatologische Toxizität (Neutropenie Grad 4, febrile Neutropenie [Neutropenie Grad 3–4 und Fieber Grad 2–4], Thrombozytopenie und Leukopenie [Grad 4])

- nicht hämatologische Toxizität (Grad 3–4).

Empfehlungen zu Dosisänderungen von Cetuximab, wenn in Kombination mit Irinotecan verabreicht, müssen entsprechend der Produktinformation dieses Arzneimittels befolgt werden.

Nach den Angaben in der Fachinformation von Capecitabin wird bei einer Kombination mit Capecitabin bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, eine Reduktion der Anfangsdosis von Capecitabin auf zweimal täglich 800 mg/m<sup>2</sup> empfohlen. Informieren Sie sich in der Fachinformation von Capecitabin auch über die dort aufgeführten Empfehlungen zu Dosismodifikationen bei Kombinationsregimen.

Behandlungsdauer

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

Besondere Patientengruppen**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:**

Bei Monotherapie: Die Anfangsdosis von Irinotesin richtet sich bei Patienten mit einem Performance-Status von  $\leq 2$  nach dem Bilirubin Spiegel im Blut (bis zum 3-Fachen des oberen Normalwertes [ONW]). Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit größer als 50 % ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2) und daher das Risiko einer Hämatoxizität erhöht. Deshalb ist bei dieser Patientengruppe eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbildes durchzuführen.

- Bei Patienten mit Bilirubinwerten bis zum 1,5-Fachen des ONW beträgt die empfohlene Dosierung von Irinotesin 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Bei Patienten mit Bilirubinwerten vom 1,5-Fachen bis zum 3-Fachen des ONW beträgt die empfohlene Dosierung von Irinotesin 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Patienten mit Bilirubinwerten über dem 3-Fachen des ONW dürfen nicht mit Irinotesin behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Irinotecan behandelt wurden, liegen keine Daten vor.

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:**

Irinotesin 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:

Bei älteren Patienten wurden keine speziellen pharmakokinetischen Studien durchgeführt. Jedoch sollte die Dosierung bei dieser Patientengruppe aufgrund der größeren Häufigkeit eingeschränkter biologischer Funktionen sorgfältig gewählt werden. Diese Patientengruppe bedarf einer intensiveren Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder:

Irinotesin darf bei Kindern nicht angewendet werden.

## Irinotesin 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 4.3 Gegenanzeigen

- Chronische entzündliche Darmerkrankungen und/oder Darmobstruktion (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O oder einen der sonstigen Bestandteile von Irinotesin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in der Vorgeschiede
- Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 4.4)
- Bilirubin über dem 3-Fachen des oberen Normalwertes (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Knochenmarkinsuffizienz
- WHO-Performance-Status > 2
- Gleichzeitige Behandlung mit Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5)

Zusätzliche Gegenanzeigen für Cetuximab, Bevacizumab oder Capecitabin sind den Produktinformationen dieser Arzneimittel zu entnehmen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

In Anbetracht der Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen darf Irinotesin in folgenden Fällen nur nach Abwägung des zu erwartenden Nutzens gegen die möglichen therapeutischen Risiken verordnet werden:

- bei Patienten, die einen Risikofaktor aufweisen, insbesondere solche mit einem WHO-Performance-Status = 2
- in den sehr seltenen Fällen, in denen es für unwahrscheinlich gehalten wird, dass die Patienten die Empfehlungen bezüglich des Managements von Nebenwirkungen befolgen (Notwendigkeit einer sofortigen und anhaltenden antiarrhoischen Behandlung zusammen mit hoher Flüssigkeitszufuhr bei Einsetzen einer verzögerten Diarrhö). Für solche Patienten wird eine strenge Überwachung im Krankenhaus empfohlen.

Wenn Irinotecan als Monotherapie angewendet wird, wird es im Allgemeinen mit dem dreiwöchigen Dosierungsschema verordnet. Jedoch kann bei Patienten, die einer engmaschigeren Verlaufskontrolle bedürfen oder ein besonderes Risiko für eine schwere Neutropenie aufweisen, das wöchentliche Dosierungsschema in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5).

#### Verzögert einsetzende Diarrhö

Die Patienten sind auf das Risiko einer verzögerten Diarrhö, die mehr als 24 Stunden nach Verabreichung von Irinotesin und jederzeit vor dem nächsten Behandlungszyklus auftreten kann, hinzuweisen. Bei einer Monotherapie war der mediane Zeitpunkt des ersten Auftretens von flüssigem Stuhlgang Tag 5 nach der Irinotecan-Infusion. Die Patienten müssen ihren Arzt schnell über das Auftreten informieren und sofort mit der entsprechenden Behandlung beginnen.

Patienten mit erhöhtem Diarrhö-Risiko sind jene mit einer vorhergegangenen Radiotherapie von Abdomen/Becken, jene mit einer Hyperleukozytose vor Behandlungsbeginn, jene mit einem Performance-Status von  $\geq 2$  und Frauen. Eine Diarrhö kann, wenn sie nicht richtig behandelt wird, lebensbedrohlich sein, insbesondere wenn der Patient gleichzeitig neutropenisch ist.

Sobald der erste flüssige Stuhlgang auftritt, sollte der Patient beginnen, große Mengen elektrolythaltiger Getränke zu trinken und es muss umgehend eine geeignete antiarrhoische Therapie eingeleitet werden. Diese antiarrhoische Behandlung wird von der Fachabteilung verordnet, in der Irinotecan verabreicht wurde. Die Patienten sollten die verordneten Arzneimittel direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, so dass sie die Diarrhö behandeln können, sobald diese auftritt. Zudem müssen sie ihren Arzt oder die Fachabteilung, in der Irinotecan verabreicht wurde, informieren, wenn/falls eine Diarrhö auftritt.

Die derzeit empfohlene antiarrhoische Therapie besteht aus hohen Dosen Loperamid (4 mg bei der ersten Einnahme und danach alle 2 Stunden 2 mg). Diese Therapie muss nach dem letzten flüssigen Stuhlgang noch 12 Stunden fortgesetzt und darf nicht abgeändert werden. Wegen des Risikos eines paralytischen Ileus darf Loperamid in diesen Dosierungen in keinem Fall länger als 48 Stunden in Folge verabreicht werden, jedoch auch nicht weniger als 12 Stunden.

Zusätzlich zu der antiarrhoischen Behandlung sollte prophylaktisch ein Breitspektrumantibiotikum gegeben werden, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl  $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>) verbunden ist.

Zusätzlich zur Antibiotikatherapie wird in folgenden Fällen eine stationäre Aufnahme zur Behandlung der Diarrhö empfohlen:

- Diarrhö in Verbindung mit Fieber
- Schwere Diarrhö (die eine intravenöse Hydratation erfordert)
- Diarrhö, die länger als 48 Stunden nach Beginn der hochdosierten Loperamid-Therapie fortbesteht.

Loperamid darf nicht prophylaktisch gegeben werden, auch nicht bei Patienten, bei denen in vorhergehenden Behandlungszyklen eine verzögert einsetzende Diarrhö auftrat.

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

#### Hämatologie

Während der Behandlung mit Irinotesin wird eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbildes empfohlen. Die Patienten sind auf das Risiko einer Neutropenie und die Bedeutung von Fieber hinzuweisen. Eine febrile Neutropenie (Körpertemperatur  $> 38^\circ\text{C}$  und Neutrophilenzahl  $\leq 1000$  Zellen/mm<sup>3</sup>) ist dringend in einem Krankenhaus mit intravenösen Breitspektrumantibiotika zu behandeln.

Bei Patienten, bei denen schwere hämatologische Nebenwirkungen auftraten, wird für

die nachfolgende Verabreichung eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer Diarrhö besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen und hämatologische Toxizität. Bei Patienten mit schwerer Diarrhö muss das große Blutbild bestimmt werden.

#### Leberfunktionsstörung

Vor Beginn der Behandlung und vor jedem Behandlungszyklus müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten vom 1,5- bis 3-Fachen des ONW ist wegen der Abnahme der Irinotecan-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) und folglich eines erhöhten hämatotoxischen Risikos eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbildes durchzuführen. Irinotecan darf nicht an Patienten mit Bilirubinwerten  $\geq 3$ -Fachen des ONW verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Übelkeit und Erbrechen

Vor jeder Behandlung mit Irinotesin wird eine prophylaktische Behandlung mit Antiemetika empfohlen. Übelkeit und Erbrechen wurden häufig berichtet. Patienten mit Erbrechen in Verbindung mit einer verzögert einsetzenden Diarrhö sollten zur Behandlung sobald wie möglich stationär aufgenommen werden.

#### Akutes cholinerges Syndrom

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom auftritt (definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Symptome, wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotonie, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, allgemeines Krankheitsgefühl, Schwindel, Sehstörungen, Myosis, Tränenfluss und verstärkter Speichelfluss) sollte, sofern klinisch nicht kontraindiziert, Atropinsulfat (250 µg subkutan) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Asthma ist Vorsicht geboten. Bei Patienten, bei denen ein akutes und schweres cholinerges Syndrom aufgetreten ist, wird bei nachfolgenden Dosen von Irinotesin die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat empfohlen.

#### Respiratorische Funktionsstörungen

Gelegentlich tritt während der Behandlung mit Irinotecan eine interstitielle Lungenerkrankung auf, die sich in Form von Lungeninfiltraten darstellt. Eine interstitielle Lungenerkrankung kann tödlich verlaufen. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung pneumotoxischer Arzneimittel, Strahlentherapie und koloniestimulierender Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren sind vor und während der Behandlung mit Irinotecan engmaschig auf respiratorische Symptome hin zu überwachen.

#### Extravasation

Obwohl Irinotecan kein bekannt gewebsnekrotisierendes Arzneimittel ist, ist Vorsicht geboten, um Extravasation zu vermeiden. Auch sollte die Infusionsstelle auf Anzeichen für Entzündung überwacht werden. Sollte Extravasation 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 bei dieser Patientengruppe die Wahl der Dosis von Irinotesin vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und/oder Darmverschluss

Die Patienten dürfen bis zur Beseitigung der Darmobstruktion nicht mit Irinotesin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Herzerkrankungen

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

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

Effekte von Immunsuppressiva/erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Die Anwendung von Lebend- oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die durch chemotherapeutische Arzneimittel einschließlich Irinotecan immunsupprimiert sind, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten vermieden werden, die Irinotecan erhalten. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; allerdings kann die Antwort auf solche Impfstoffe abgeschwächt sein.

Sonstiges

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

Während der Therapie und für mindestens 3 Monate nach Therapieende müssen empfangnisverhütende Maßnahmen getroffen werden (siehe Abschnitt 4.6).

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und neuromuskulär blockierenden Wirkstoffen

kann nicht ausgeschlossen werden. Da Irinotecan Anticholinesterase-Aktivität besitzt, könnten Arzneimittel mit Anticholinesterase-Aktivität die neuromuskulär blockierende Wirkung von Suxamethonium verlängern und die neuromuskuläre Blockade durch nicht depolarisierende Arzneimittel antagonisieren.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Antikonvulsiva, die CYP3A induzieren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin), zu einer verringerten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid und verringerten pharmakodynamischen Wirkungen führt.

Der Einfluss solcher Antikonvulsiva zeigte sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38G um 50 % oder mehr. Für die Verringerung der Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten könnte neben der Induktion von Cytochrom-P450-3A-Enzymen eine verstärkte Glukuronidierung und eine verstärkte biliäre Ausscheidung eine Rolle spielen.

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 zu einer Zunahme der AUC von SN-38 um 109 % führt.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen die Metabolisierung von Arzneimitteln durch Cytochrom P450 3A4 hemmen (z. B. Ketoconazol) oder induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin). Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotesin mit einem Inhibitor/Induktor dieses Stoffwechselweges kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Johanniskraut senkt die Plasmaspiegel von SN-38. Demzufolge darf Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotesin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Atazanavir-Sulfat: Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir-Sulfat, einem CYP3A4- und UGT1A1-Inhibitor, kann zu einer erhöhten systemischen Exposition 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 auf Grund erhöhten Risikos thrombotischer Ereignisse bei Tumorerkrankungen üblich. Wenn Vitamin-K-Antagonisten als Antikoagulantien angezeigt sind, wird eine häufige

gere Überwachung der INR (International Normalised Ratio) notwendig. Dies ist begründet durch die enge therapeutische Breite der Vitamin-K-Antagonisten, durch die hohe intra-individuelle Variabilität der Blut-Thrombogenität und durch die Möglichkeit der Interaktion zwischen oralen Antikoagulantien und Chemotherapeutika gegen Krebs.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

– Gelbfieber-Impfstoffe: Risiko generalisierter Reaktionen auf die Impfstoffe

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

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

Anwendung von inaktivierten Impfstoffen wenn vorhanden (Poliomyelitis)

– Phenytoin: Risiko der Exacerbation von Krampfanfällen, die aus verminderter degressiver Phenytoin-Absorption resultieren, verursacht durch zytotoxische Arzneimittel, oder Risiko einer Toxizitätserhöhung durch erhöhten hepatischen Phenytoin-Metabolismus.

Zu beachtende gleichzeitige Anwendung

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

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

Wie die Ergebnisse einer diesbezüglichen Interaktionsstudie zeigten, hat Bevacizumab keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Irinotecan und dessen aktiven Metaboliten SN-38. Jedoch schließt dies nicht einen Anstieg der Toxizitäten aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften aus.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Irinotecan erwies sich bei Tieren als embryotoxisch und teratogen. Basierend auf den Ergebnissen der Tierstudien und dem Wirkmechanismus von Irinotecan, darf daher Irinotesin Lösung während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn nicht unbedingt notwendig.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während und bis zu 1 Monat bzw. 3 Monate nach der Behandlung effektive Verhütungsmaßnahmen ergreifen.

Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurde <sup>14</sup>C-Irinotecan in der Milch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan beim Menschen in



## Irinotesin 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

die Muttermilch übergeht. Da möglicherweise Nebenwirkungen beim gestillten Kind auftreten könnten, muss das Stillen während der Dauer der Therapie unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

### 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).

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

Die Patienten sollten vor der Möglichkeit von Schwindel oder Sehstörungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotesin auftreten können, gewarnt und angewiesen werden, nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome auftreten.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan. Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab beeinflusst wird oder umgekehrt. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich berichteten Nebenwirkungen entsprechen denen, die mit Cetuximab zu erwarten sind (z.B. akneformer Hautausschlag bei 88%). Daher wird auf die Produktinformation für Cetuximab verwiesen.

Zu Angaben über Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab wird auf die Fachinformation für Bevacizumab verwiesen.

Bei mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan behandelten Patienten berichtete Nebenwirkungen schließen, zusätzlich zu den unter einer Capecitabin-Monotherapie berichteten oder verglichen mit einer Capecitabin-Monotherapie mit größerer Häufigkeit eingestuft, ein: Sehr häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade: Thrombose/Embolie. Häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade: Überempfindlichkeitsreaktion, kardiale Ischämie/Herzinfarkt. Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4: febrile Neutropenie. Zur vollständigen Information über die Nebenwirkungen von Capecitabin informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Capecitabin.

Bei mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab behandelten Patienten berichtete Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 schließen, zusätzlich zu den unter einer Capecitabin-Monotherapie berichteten oder verglichen mit einer Capecitabin-Monotherapie mit größerer Häufigkeit eingestuft, ein: Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4: Neutropenie, Thrombose/Embolie, Hypertonie und kardiale Ischämie/Herzinfarkt. Zur vollständigen Information über die Nebenwirkungen von Capecitabin und Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der jeweiligen Fachinformation von Capecitabin und Bevacizumab.

Die folgenden Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Ver-

abreichung von Irinotecan zusammenhängen, wurden bei 765 Patienten berichtet, bei einer empfohlenen Dosis von 350 mg/m<sup>2</sup> als Monotherapie, sowie bei 145 Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FS alle 2 Wochen in der empfohlenen Dosis von 180 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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)

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislauf-Versagen wurde bei Patienten beobachtet, die unter Sepsis litten.

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie ist eine dosislimitierende toxische Wirkung. Die Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ, der Nadir wurde sowohl bei der Monotherapie als auch bei der Kombinationstherapie im Median nach 8 Tagen erreicht.

#### Bei Monotherapie:

Sehr häufig: Eine Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % der Patienten schwerwiegend (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>). 18 % der auswertbaren Behandlungszyklen zeigten eine Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm<sup>3</sup>, darunter 7,6 % mit einer Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>.

Am Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

Eine Anämie wurde bei etwa 58,7 % der Patienten berichtet (8 % mit Hämoglobinwerten < 80 g/l und 0,9 % mit Hämoglobinwerten < 65 g/l).

Infektiöse Episoden traten bei etwa 10,3 % der Patienten auf (2,5 % der Behandlungszyklen).

Häufig: Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 6,2 % der Patienten und in 1,7 % der Behandlungszyklen berichtet.

Infektiöse Episoden waren bei etwa 5,3 % der Patienten (1,1 % der Zyklen) mit einer schweren Neutropenie verbunden und verliefen in 2 Fällen letal.

Eine Thrombozytopenie (< 100 000 Zellen/mm<sup>3</sup>) wurde bei 7,4 % der Patienten und in 1,8 % der Behandlungszyklen beobachtet, darunter bei 0,9 % der Patienten und in 0,2 % der Behandlungszyklen mit einer Thrombozytenzahl unter 50 000 Zellen/mm<sup>3</sup>.

Bis Tag 22 zeigten fast alle Patienten eine Erholung.

#### Bei Kombinationstherapie:

Sehr häufig: Eine Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und verlief bei 9,8 % der Patienten schwer (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>).

67,3 % der auswertbaren Behandlungszyklen zeigten eine Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm<sup>3</sup>, darunter 2,7 % mit einer Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>. Innerhalb von 7 – 8 Tagen war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

Eine Anämie wurde bei 97,2 % der Patienten berichtet (2,1 % mit Hämoglobinwerten < 80 g/l).

Eine Thrombozytopenie (< 100 000 Zellen/mm<sup>3</sup>) wurde bei 32,6 % der Patienten und in 21,8 % der Behandlungszyklen beobachtet. Es wurde keine schwere Thrombozytopenie (< 50 000 Zellen/mm<sup>3</sup>) beobachtet.

Häufig: Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 3,4 % der Patienten und in 0,9 % der Behandlungszyklen berichtet.

Infektiöse Episoden traten bei etwa 2 % der Patienten (0,5 % der Behandlungszyklen) auf und waren bei etwa 2,1 % der Patienten (0,5 % der Behandlungszyklen) mit einer schweren Neutropenie verbunden und verliefen in 1 Fall letal.

Sehr selten: Ein Fall einer peripheren Thrombozytopenie mit Anti-Thrombozyten-Antikörpern wurde berichtet.

### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Leichte allergische Reaktionen. Selten: Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Vorübergehende Sprachstörungen in Verbindung mit der Irinotecan-Infusion.

### Herzerkrankungen

Selten: Über Hypertonie während oder nach der Infusion wurde berichtet.

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Interstitielle Lungenerkrankung in Form von Lungeninfiltraten. Über frühzeitig einsetzende Wirkungen wie Dyspnoe wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

#### Verzögerte Diarrhö

Eine Diarrhö (mehr als 24 Stunden nach Verabreichung auftretend) ist eine dosislimitierende Toxizität von Irinotecan.

#### Bei Monotherapie:

Sehr häufig: Eine schwere Diarrhö wurde bei 20 % der Patienten beobachtet, die die Empfehlungen zum Management der Diarrhö befolgten. 14 % der auswertbaren Behandlungszyklen zeigten eine schwere Diarrhö. Der mediane Zeitpunkt des Auftretens des ersten flüssigen Stuhlgangs war Tag 5 nach der Irinotecan-Infusion.

#### Bei Kombinationstherapie:

Sehr häufig: Eine schwere Diarrhö wurde bei 13,1 % der Patienten beobachtet, die die Empfehlungen zum Management der Diarrhö befolgten. 3,9 % der auswertbaren Behandlungszyklen zeigten eine schwere Diarrhö.

Gelegentlich: Es wurden Fälle einer pseudomembranösen Kolitis berichtet, von denen ein Fall bakteriologisch dokumentiert wurde (*Clostridium difficile*).

**Übelkeit und Erbrechen****Bei Monotherapie:**

Sehr häufig: Übelkeit und Erbrechen waren schwer bei etwa 10 % der mit Antiemetika behandelten Patienten.

**Bei Kombinationstherapie:**

Häufig: Es wurde eine geringere Inzidenz von schwerer Übelkeit und Erbrechen beobachtet (2,1 % bzw. 2,8 % der Patienten).

**Dehydratation**

Häufig: Episoden von Dehydratation in Verbindung mit Diarrhö und/oder Erbrechen.

Gelegentlich: Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten beobachtet, die unter Episoden von Dehydratation in Verbindung mit Diarrhö und/oder Erbrechen litten.

**Andere gastrointestinale Beschwerden**

Häufig: Obstipation in Verbindung mit Irinotecan und/oder Loperamid wurde mit folgender Verteilung beobachtet:

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

Gelegentlich: Intestinale Obstruktion, Ileus oder gastrointestinale Blutungen.

Selten: Kolitis einschließlich Typhlitis, ischämische und ulzerative Kolitis und intestinale Perforation.

Fälle von symptomatischer oder asymptomatischer Pankreatitis wurden mit einer Irinotecan-Therapie in Verbindung gebracht. Weitere leichte Nebenwirkungen waren Anorexie, Bauchschmerzen und Mukositis.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Sehr häufig: Reversible Alopezie.

Gelegentlich: Leichte Hautreaktionen.

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Selten: Über früh auftretende Wirkungen wie Muskelkontraktionen oder -krämpfe und Parästhesien wurde berichtet.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Sehr häufig: Fieber ohne Infektion und ohne begleitende schwere Neutropenie trat bei 12 % der mit einer Monotherapie behandelten Patienten auf.

Häufig: Akutes cholinerges Syndrom: Ein vorübergehendes schweres akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der mit einer Monotherapie behandelten Patienten und bei 1,4 % der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten beobachtet. Als Hauptsymptome definiert waren eine früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Symptome, wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotonie, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, allgemeines Krankheitsgefühl, Schwindel, Sehstörungen, Myosis, Tränenfluss und verstärkter Speichelfluss, die während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion mit Irinotecan auftraten. Diese Symptome verschwinden nach Verabreichung von Atropin (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Asthenie war bei weniger als 10 % der mit einer Monotherapie behandelten Patienten

und bei 6,2 % der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten schwerwiegend. Der Kausalzusammenhang mit Irinotecan ist nicht eindeutig nachgewiesen. Fieber ohne Infektion und ohne begleitende schwere Neutropenie trat bei 6,2 % der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten auf.

Gelegentlich: Leichte Reaktionen an der Infusionsstelle wurden berichtet.

**Untersuchungen**

Sehr häufig: Bei der Kombinationstherapie wurden vorübergehend erhöhte Serumspiegel (Grad 1 und 2) der SGPT (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase), der SGOT (Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei 15 %, 11 %, 11 % bzw. 10 % der Patienten beobachtet, ohne dass progressive Lebermetastasen vorlagen.

Häufig: Bei der Monotherapie wurden vorübergehend leicht bis mäßig erhöhte Serumspiegel der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei 9,2 %, 8,1 % bzw. 1,8 % der Patienten beobachtet, ohne dass progressive Lebermetastasen vorlagen. Vorübergehende leichte bis mäßige Erhöhungen der Serumkreatininspiegel wurden bei 7,3 % der Patienten beobachtet. Bei der Kombinationstherapie wurde bei 1 % der Patienten eine vorübergehende Grad 3 Erhöhung der Serum-Bilirubin-spiegel festgestellt. Eine Grad 4 entsprechende Erhöhung wurde nicht beobachtet.

Selten: Hypokaliämie und Hyponatriämie, meist in Verbindung mit Diarrhö und Erbrechen.

Sehr selten: Erhöhungen der Amylase und/oder Lipase.

**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 anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

**4.9 Überdosierung**

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

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Antineoplastische und immunmodulierende Arzneimittel,  
Zytostatischer Topoisomerase-I-Hemmer  
ATC-Code: L01XX19

**Experimentelle Daten**

Irinotecan ist ein halbsynthetisches Derivat von Camptothecin. Es ist ein antineoplastischer Wirkstoff, der als spezifischer Hemmstoff der DNA-Topoisomerase I wirkt. In den meisten Geweben wird Irinotecan durch die Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches eine stärkere Hemmwirkung auf gereinigte Topoisomerase I und eine stärkere zytotoxische Wirksamkeit bei mehreren murinen und humanen Tumorzelllinien aufwies als Irinotecan. Die Hemmung der DNA-Topoisomerase I durch Irinotecan oder SN-38 induziert Einzelstrang-DNA-Läsionen, die die DNA-Replikationsgabel blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Diese zytotoxische Aktivität erwies sich als zeitabhängig und war spezifisch für die S-Phase.

*In vitro* wurden Irinotecan und SN-38 durch das P-Glykoprotein/MDR nicht signifikant erkannt und zeigten eine zytotoxische Aktivität gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien.

Zudem besitzt Irinotecan *in vivo* eine breite Antitumoraktivität gegen murine Tumormodelle (P03 Pankreasgang-Adenokarzinom, MA16/C Mamma-Adenokarzinom, C38 und C51 Colon-Adenokarzinom) sowie gegen humane Xenotransplantate (Co-4 Colon-Adenokarzinom, Mx-1 Mamma-Adenokarzinom, ST-15 und SC-16 Gastro-Adenokarzinome). Irinotecan ist auch gegen Tumoren aktiv, die P-Glykoprotein/MDR exprimieren (Vincristin- und Doxorubicin-resistente P388 Leukämien).

Der wichtigste pharmakologische Effekt von Irinotecan neben der Antitumoraktivität ist die Hemmung der Acetylcholinesterase.

**Klinische Daten****Kombinationsbehandlung als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom****Kombinationstherapie mit Folinsäure und 5-Fluorouracil**

Es wurde eine Phase-III-Studie mit 385 nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die entweder mit dem 2-wöchentlichen (siehe Abschnitt 4.2) oder dem wöchentlichen Dosierungsschema behandelt wurden, durchgeführt. Bei dem zweiwöchentlichen Schema folgte am Tag 1 der Verabreichung von 180 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan einmal alle zwei Wochen eine Infusion von Folinsäure (200 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und 5-Fluorouracil (400 mg/m<sup>2</sup> als intravenöser Bolus, gefolgt von 600 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 22 Stunden). Am Tag 2 wurden Folinsäure und 5-Fluorouracil in denselben Dosierungen und nach demselben Schema verabreicht. Bei dem wöchentlichen Regime folgte der Verabreichung von

# Irinotesin 20 mg/ml

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Tabelle 1

	Kombinierte Regimes (n = 198)		Wöchentliches Regime (n = 50)		Zweiwöchentliches Regime (n = 148)	
	Irinotecan + 5-FU/FS	5-FU/ FS	Irinotecan + 5-FU/FS	5-FU/ FS	Irinotecan + 5-FU/FS	5-FU/ FS
Responserate (%)	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 bis zur Progression (Monate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Wert	p < 0,001		n.s.		p = 0,001	
Mediane Response- dauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	n.s.		p = 0,043		n.s.	
Mediane Dauer der Response und Stabili- sierung (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Wert	p < 0,001		n.s.		p = 0,001	
Mediane Zeit bis zum Therapieversagen (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Wert	p = 0,0014		n.s.		p < 0,001	
Mediane Überlebens- zeit (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Wert	p = 0,028		n.s.		p = 0,041	

5-FU 5-Fluorouracil

FS Folinäure

n.s. nicht signifikant

\* Gemäß Analyse des Protokoll-Kollektivs

80 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan eine Infusion von Folinäure (500 mg/m<sup>2</sup> als 2-stündige intravenöse Infusion) und anschließend 5-Fluorouracil (2300 mg/m<sup>2</sup> als 24-stündige intravenöse Infusion) über 6 Wochen.

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

Siehe Tabelle 1

Bei dem wöchentlichen Dosierungsschema betrug die Inzidenz einer schweren Diarrhö bei den mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FS behandelten Patienten 44,4 % und bei den mit 5-FU/FS allein behandelten Patienten 25,6 %. Die Inzidenz einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>) betrug bei den mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FS behandelten Patienten 5,8 % und bei den mit 5-FU/FS allein behandelten Patienten 2,4 %.

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

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens beurteilt. Der Zeitpunkt bis zu einer definitiven Verschlechterung trat in der Irinotecan-Gruppe konstant später auf. Die Entwicklung des Allgemeinen Gesundheitsstatus/der Lebensqualität verlief, obgleich nicht signifikant, in der Gruppe unter der Irinotecan-Kombinationstherapie etwas besser. Dies zeigt, dass die Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination 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/FS als First-Line-Therapie bei metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom (Studie AVF2107g) evaluiert. Das Hinzufügen von Bevacizumab zu der Kombination Irinotecan/5-FU/FS führte zu einer sta-

tistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der anhand der Gesamtüberlebenszeit bestimmte klinische Nutzen wurde in allen vordefinierten Patienten-Untergruppen gesehen, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisation des Primärtumors, Anzahl beteiligter Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren. Es wird auf die Fachinformation für Bevacizumab verwiesen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie AVF2107g sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

### Kombinationstherapie mit Cetuximab

EMR 62202-013: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom ohne Vorbehandlung der metastasierenden Erkrankung wurde die Kombination von Cetuximab mit Irinotecan plus 5-Fluorouracil-/Folinäure-Infusionen (5FU/FS) (599 Patienten) mit der entsprechenden Chemotherapie allein (599 Patienten) verglichen. Innerhalb der für den KRAS-Status auswertbaren Patientengruppe betrug der Anteil der Patienten mit KRAS Wildtyp-Tumoren 64 %.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

### Kombinationstherapie mit Capecitabin

Die Daten einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosierung von 1000 mg/m<sup>2</sup> über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan in der First-line-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. 820 Patienten wurden randomisiert entweder einer sequentiellen Therapie (n = 410) oder einer Kombinationstherapie (n = 410) zugeteilt. Die sequentielle Therapie bestand aus einer

Tabelle 2

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotecan/5-FU/FS + Plazebo	Arm 2 Irinotecan/5-FU/FS + Avastin <sup>a</sup>
Anzahl der Patienten	411	402
Gesamtüberlebenszeit		
Mediane Zeit (Monate)	15,6	20,3
95%-Konfidenzintervall	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard Ratio <sup>b</sup>		0,660
p-Wert		0,00004
Progressionsfreie Überlebenszeit		
Mediane Zeit (Monate)	6,2	10,6
Hazard Ratio		0,54
p-Wert		< 0,0001
Gesamtresponserate		
Rate (%)	34,8	44,8
95%-KI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-Wert		0,0036
Dauer der Response		
Mediane Zeit (Monate)	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> Im Vergleich zum Kontrollarm



Tabelle 3

	Gesamtpopulation		KRAS-Wildtyp-Population	
	Cetuximab plus FOLFIRI (n = 599)	FOLFIRI (n = 599)	Cetuximab plus 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

First-line-Behandlung mit Capecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage), einer Second-line-Behandlung mit Irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1) und einer Third-line-Behandlung mit Capecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus einer First-line-Behandlung mit Capecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Irinotecan (250 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1) (XELIRI) und einer Second-line-Behandlung mit Capecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in Intervallen von 3 Wochen verabreicht. In der First-line-Behandlung betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der Intent-to-treat-Population 5,8 Monate (95 % KI: 5,1–6,2 Monate) bei Capecitabin-Monotherapie und 7,8 Monate (95 % KI: 7,0–8,3 Monate) bei XELIRI (p = 0,0002).

Die Daten einer Zwischenauswertung einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosis von 800 mg/m<sup>2</sup> über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab in der First-line-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. 115 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan (XELIRI) und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (800 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Irinotecan (200 mg/m<sup>2</sup> als Infusion über 30 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Insgesamt 118 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 2 Wochen gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> als Infusion über 2 Stunden am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Das progressionsfreie Überleben betrug nach 6 Monaten in der Intent-to-treat-Population 80 % für XELIRI plus Bevacizumab gegenüber 74 % bei XELOX plus Bevacizumab. Die Gesamtansprechrate

(vollständiges Ansprechen plus teilweises Ansprechen) betrug 45 % (XELOX plus Bevacizumab) gegenüber 47 % (XELIRI plus Bevacizumab).

#### Monotherapie als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom

Klinische Phase-II/III-Studien wurden mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema an mehr als 980 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt, die auf eine vorangegangene 5-FU-Therapie nicht angesprochen hatten. Die Wirksamkeit wurde bei 765 Patienten mit dokumentierter Progression unter 5-FU bei Eintritt in die Studie evaluiert.

Siehe Tabelle 4

In Phase-II-Studien, durchgeführt an 455 Patienten mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema, betrug die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten 30 % und die mediane Überlebenszeit betrug 9 Monate. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 18 Wochen.

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien mit 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Dosierungsregime mit einer Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan, verabreicht als 90-minütige intravenöse Infusion für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen The-

rapiepause, behandelt wurden. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Beim wöchentlichen Dosierungsschema, bei dem 193 Patienten mit einer Anfangsdosis von 125 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden, wurde, verglichen mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema, ein ähnliches Sicherheitsprofil beobachtet. Der mediane Zeitpunkt des Auftretens des ersten flüssigen Stuhlgangs war Tag 11.

#### Kombinationstherapie mit Cetuximab nach dem Versagen einer irinotecanhaltigen Zytostatikabehandlung

Die Wirksamkeit der Kombination von Cetuximab und Irinotecan wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Insgesamt erhielten 356 Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasierten kolorektalen Karzinom, bei denen eine Irinotecan enthaltende zytotoxische Therapie kürzlich versagt hatte und die einen Karnofsky-Index von mindestens 60 aufwiesen (bei der Mehrzahl der Patienten lag jedoch ein Karnofsky-Index von ≥ 80 vor), die Kombinationstherapie.

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

IMCL CP02–9923: In dieser einarmigen, offenen unverblindeten Studie wurde die Kombinationstherapie bei 138 Patienten untersucht. Die Wirksamkeitsdaten aus diesen Studien sind in Tabelle 5 auf Seite 8 zusammengefasst.

Die Wirksamkeit der Kombination Cetuximab und Irinotecan war der einer Monotherapie mit Cetuximab im Hinblick auf die objektive Responderate (ORR), die Krankheitskontrollrate (DCR) und das progressionsfreie Überleben (PFS) überlegen. In der randomisierten Studie wurden keine Auswirkungen auf die Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen (Hazard Ratio 0,91; p = 0,48).

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten

Die Intensität der bei Irinotecan anzutreffenden wichtigsten Toxizitäten (z. B. Leukopenie und Diarrhö) hängt mit der Exposition (AUC) gegenüber der Muttersubstanz und dem Metaboliten SN-38 zusammen. Bei der Monotherapie wurden signifi-

Tabelle 4

	Phase III					
	Irinotecan versus unterstützende Behandlung			Irinotecan versus 5-FU		
	Irinotecan	Unterstützende Behandlung	p-Werte	Irinotecan	5-FU	p-Werte
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
Progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten (%)	n.a.	n.a.		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

n.a. nicht angegeben

\* statistisch signifikanter Unterschied

# Irinotesin 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Tabelle 5

Studie	n	ORR		DCR		PFS (Monate)		OS (Monate)	
		n (%)	95%-KI	n (%)	95%-KI	Median	95%-KI	Median	95%-KI
Cetuximab + Irinotecan									
EMR 62 202–007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02–9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202–007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1.5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

KI Konfidenzintervall

DCR Disease Control Rate (Patienten mit Vollremission, Teilremission oder stabiler Erkrankung für mindestens 6 Wochen)

ORR objektive Responderate (Patienten mit Voll- oder Teilremission)

OS Gesamtüberlebenszeit

PFS progressionsfreie Überlebenszeit

kante Korrelationen zwischen der hämatologischen Toxizität (Abnahme der weißen Blutzellen und der neutrophilen Granulozyten am Nadir) oder der Intensität der Diarrhö und den AUC-Werten von sowohl Irinotecan als auch des Metaboliten SN-38 beobachtet.

Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase 1A1 (UGT1A1) ist an der metabolischen Deaktivierung von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, zum inaktiven SN-38-Glucuronid (SN-38G) beteiligt. Das UGT1A1-Gen ist hoch polymorph, was zu einer Variabilität der metabolischen Kapazität der einzelnen Personen führt. Eine spezifische Variation des UGT1A1-Gens schließt einen Polymorphismus in der Promotorregion, bekannt als UGT1A1\*28-Variation, ein. Diese Variation und andere angeborene Mängel bei der UGT1A1-Expression (wie das Crigler-Najjar- und Gilbert-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-Syndrom), ein erhöhtes Risiko hämatologischer Toxizität haben (Grad 3 und 4), wenn zuvor Irinotecan in mäßigen oder hohen Dosen verabreicht wurde ( $> 150 \text{ mg/m}^2$ ). Eine Verbindung zwischen dem UGT1A1-Genotyp und dem Auftreten von durch Irinotecan induzierter Diarrhö wurde nicht nachgewiesen.

Patienten, die bekanntermaßen homozygot für UGT1A1\*28 sind, sollte die normale angezeigte Startdosis Irinotecan verabreicht werden. Jedoch sollten auch diese Patienten hinsichtlich hämatologischer Toxizitäten überwacht werden. Eine verringerte Startdosis Irinotecan sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen unter vorherigen Behandlungen eine hämatologische Toxizität auftrat. Die genaue Verringerung der Startdosis bei dieser Patientenpopulation wurde nicht ermittelt und jede nachfolgende Dosismodifizierung sollte auf der Toleranz des Patienten gegenüber der Behandlung beruhen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Derzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, die auf den klinischen Nutzen einer Genotypisierung von UGT1A1 schließen lassen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Phase-I-Studie mit 60 Patienten mit einem Dosierungsregime von 100 bis  $750 \text{ mg/m}^2$  alle 3 Wochen als intravenöse Infusion zeigte Irinotecan ein zwei- oder dreiphasiges Eliminationsprofil. Die mittlere Plasmaclearance betrug  $15 \text{ l/h/m}^2$  und das Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_{ss}$ )  $157 \text{ l/m}^2$ . Die mittlere Plasmahalbwertszeit betrug in der ersten Phase des dreiphasigen Modells 12 Minuten, in der zweiten Phase 2,5 Stunden, und die terminale Halbwertszeit lag bei 14,2 Stunden. SN-38 zeigte ein zweiphasiges Eliminationsprofil mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 13,8 Stunden. Am Ende der Infusion mit der empfohlenen Dosis von  $350 \text{ mg/m}^2$  betrugen die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen von Irinotecan und SN-38  $7,7 \text{ µg/ml}$  bzw.  $56 \text{ ng/ml}$  und die mittleren Werte für die Fläche unter der Kurve (AUC)  $34 \text{ µg} \times \text{h/ml}$  bzw.  $451 \text{ ng} \times \text{h/ml}$ . Im Allgemeinen wurde für die pharmakokinetischen Parameter von SN-38 eine große interindividuelle Variabilität beobachtet.

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Irinotecan wurde bei 148 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom durchgeführt, die in Phase-II-Studien mit unterschiedlichen Schemata und verschiedenen Dosierkompartimenten behandelt wurden. Die mit einem Dreikompartimentmodell ermittelten pharmakokinetischen Parameter waren ähnlich wie die in Phase-I-Studien beobachteten. Alle Studien zeigten, dass die Exposition gegenüber Irinotecan (CPT-11) und SN-38 proportional zur verabreichten CPT-11-Dosis ansteigt; ihre Pharmakokinetik ist unabhängig von der Anzahl der vorhergehenden Behandlungszyklen und vom Verabreichungsschema.

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

Untersuchungen zur Massenbilanz und zum Metabolismus mit  $^{14}\text{C}$ -markiertem Arzneimittel zeigten, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten Dosis von Irinotecan unverändert ausgeschieden werden: 33 % in den Fäzes, hauptsächlich über die Galle, und 22 % im Urin.

Mindestens jeweils 12 % der Dosis werden über zwei Stoffwechselwege abgebaut:

- Hydrolyse durch Carboxylesterase zu dem aktiven Metaboliten SN-38. SN-38 wird hauptsächlich mittels Glukuronidierung und anschließender biliärer und renaler Ausscheidung eliminiert (weniger als 0,5 % der Irinotecan-Dosis). Das SN-38-Glucuronid wird anschließend wahrscheinlich im Darm hydrolysiert.
- Cytochrom-P450-3A-Enzym-abhängige oxidative Abbauprozesse, die zur Öffnung des äußeren Piperidinrings mit Bildung von APC (Aminopentansäure-Derivat) und NPC (primäres Amin-Derivat) führen (siehe Abschnitt 4.5).

Unverändertes Irinotecan ist die im Plasma hauptsächlich vorliegende Verbindung, gefolgt von APC, SN-38-Glucuronid und SN-38. Nur SN-38 besitzt eine signifikante zytotoxische Aktivität.

Die Clearance von Irinotecan ist bei Patienten mit Bilirubinämie zwischen dem 1,5- und dem 3-Fachen des oberen Normalwertes um etwa 40 % vermindert. Bei diesen Patienten führt eine Dosis von  $200 \text{ mg/m}^2$  Irinotecan zu einer Plasmaexposition, die der nach einer Dosis von  $350 \text{ mg/m}^2$  bei Krebspatienten mit normalen Leberparametern beobachteten vergleichbar ist.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Irinotecan und SN-38 haben sich *in vitro* im Chromosomenaberrationstest an CHO-Zellen sowie *in vivo* im Mikronukleustest bei der Maus als mutagen erwiesen.

Im Ames-Test waren dagegen keine potenziell mutagenen Wirkungen nachweisbar.

Bei Ratten, die einmal wöchentlich über 13 Wochen die Höchstdosis von  $150 \text{ mg/m}^2$  (das ist weniger als die Hälfte der beim Menschen empfohlenen Dosis) erhielten, wurden 91 Wochen nach dem Ende der Behandlung keine behandlungsbedingten Tumoren festgestellt.

Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe von Irinotecan wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Die wichtigsten toxischen Wirkungen betrafen das hämatopoetische und das lymphatische System. Bei Hunden trat eine verzögert einsetzende Diarrhö mit Atrophie und herdförmiger Nekrose der Darmschleimhaut auf. Eine Alopezie wurde bei Hunden ebenfalls beobachtet. Die Intensität dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel.

### Reproduktion

Irinotecan erwies sich als teratogen in Ratten und Kaninchen bei Dosen unterhalb der humanen therapeutischen Dosis. Bei Ratten wiesen die Jungtiere von behandelten Tieren äußerliche Fehlbildungen und eine geringere Fertilität auf. Dies wurde bei morphologisch normalen Jungtieren nicht beobachtet. Trächtige Ratten wiesen verringertes Plazentagewicht und deren Nachwuchs erniedrigtes fötales Überleben sowie erhöhtes abnormales Verhalten auf.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol E420  
Milchsäure



Natriumhydroxid und Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

## 6.2 Inkompatibilitäten

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

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 3 Jahre.  
Nach Anbruch ist der Inhalt der Durchstechflasche sofort zu verwenden.

Nach der Verdünnung soll die Lösung sofort verwendet werden, da sie kein antibakterielles Konservierungsmittel enthält. Wenn Rekonstitution und Verdünnung unter strikt aseptischen Bedingungen erfolgen (z.B. Laminar-Flow), sollte die Lösung sofort oder innerhalb von 24 Stunden verwendet werden, wenn sie nach Anbruch bei 2 °C-8 °C aufbewahrt wird.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflaschen mit Irinotesin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Irinotesin 40 mg: Eine 2 ml Durchstechflasche aus bernsteinfarbenem Glas mit Gummistopfen und Aluminium-Flip-off-Kappe mit Polypropylen-Scheibe.

Irinotesin 100 mg: Eine 5 ml Durchstechflasche aus bernsteinfarbenem Glas mit Gummistopfen und Aluminium-Flip-off-Kappe mit Polypropylen-Scheibe.

Irinotesin 300 mg: Eine 15 ml Durchstechflasche aus bernsteinfarbenem Glas mit Gummistopfen und Aluminium-Flip-off-Kappe mit Polypropylen-Scheibe.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

### Handhabung von Irinotesin

Wie bei allen zytotoxischen Wirkstoffen ist bei der Handhabung von Irinotesin Vorsicht geboten. Die Verdünnung ist unter aseptischen Bedingungen von geschultem Personal in einem dafür ausgewiesenen Bereich durchzuführen. Um einen Kontakt mit Haut und Schleimhäuten zu vermeiden, sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

### Zubereitung der Infusionslösung

Irinotesin ist nur zur intravenösen Anwendung nach vorheriger Verdünnung mit den empfohlenen Verdünnungsmitteln – 0,9 % Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5 % Glukose-Infusionslösung – bestimmt. Die benötigte Menge von Irinotesin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit einer kalibrierten Spritze aus der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen aufziehen und in eine(n) 250-ml-Infu-

sionsbeutel oder -flasche geben. Die Infusionslösung durch manuelles Drehen gründlich mischen.

Wenn in den Durchstechflaschen oder nach der Verdünnung ein Niederschlag sichtbar ist, muss das Arzneimittel entsprechend den üblichen Standards für zytotoxische Wirkstoffe entsorgt werden.

### Anweisungen zur sicheren Zubereitung von Irinotesin Infusionslösung

1. An einer Sicherheitswerkbank arbeiten und Schutzhandschuhe sowie Schutzkleidung tragen. Wenn keine Sicherheitswerkbank verfügbar ist, Mundschutz und Schutzbrille tragen.
2. Geöffnete Behältnisse wie Injektionsflaschen, Infusionsflaschen sowie gebrauchte Kanülen, Spritzen, Katheter, Röhrchen und Zytostatikareste sind als Sondermüll anzusehen und gemäß den lokalen Bestimmungen zum Umgang mit SONDERMÜLL zu entsorgen.
3. Bei Verschütten die folgenden Anweisungen befolgen:
  - Schutzkleidung tragen.
  - Zerbrochenes Glas einsammeln und in ein Behältnis für SONDERMÜLL geben.
  - Kontaminierte Flächen sorgfältig mit reichlich kaltem Wasser abspülen.
  - Die gespülten Flächen dann gründlich abwischen und die zum Abwischen verwendeten Materialien als SONDERMÜLL entsorgen.
4. Bei Kontakt von Irinotesin mit der Haut die betroffenen Stellen mit reichlich fließendem Wasser abspülen und dann mit Wasser und Seife waschen. Bei Kontakt mit Schleimhäuten die betroffenen Stellen gründlich mit Wasser waschen. Bei Beschwerden einen Arzt aufsuchen.
5. Bei Kontakt von Irinotesin mit den Augen die Augen gründlich mit reichlich Wasser auswaschen. Umgehend einen Augenarzt aufsuchen.

### Beseitigung

Alle zur Zubereitung und Verabreichung verwendeten oder sonst in Kontakt mit Irinotesin gekommenen Materialien sind gemäß den lokalen Bestimmungen für zytotoxische Wirkstoffe zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Cancernova GmbH  
onkologische Arzneimittel  
Lil-Dagover-Ring 7  
82031 Grünwald  
Tel.: 089/64186 109  
Fax: 089/641 86 130

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

74268.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25. Juni 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

12.2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt