

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Irinomedac® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Ein Milliliter Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg/ml Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat, entsprechend 17,33 mg/ml Irinotecan.

Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält 40 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat (40 mg/2 ml).

Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 100 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat (100 mg/5 ml).

Jede Durchstechflasche mit 15 ml enthält 300 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat (300 mg/15 ml).

Jede Durchstechflasche mit 25 ml enthält 500 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat (500 mg/25 ml).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Sorbitol (E420)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Irinomedac 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare gelbe Lösung.

pH-Wert 3,0–3,8

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

Irinomedac wird zur Behandlung von metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs angewendet:

- in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei erwachsenen Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung,
- als Monotherapie bei erwachsenen Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem 5-Fluorouracil enthaltenden Regime nicht angesprochen haben.

In Kombination mit Cetuximab wird Irinomedac bei erwachsenen Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-exprimierendem, metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs mit KRAS-Wildtyp angewendet, deren metastasierte Erkrankung nicht vorbehandelt ist oder die auf eine vorangegangene Irinotecan-haltige Chemotherapie nicht mehr ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

In Kombination mit Bevacizumab, 5-Fluorouracil und Folinsäure wird Irinomedac als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs angewendet.

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Nur für Erwachsene. Irinomedac-Infusionslösung soll in die periphere oder zentrale Vene infundiert werden.

Dosierung

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten):

Die empfohlene Dosierung für Irinotecan beträgt 350 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO), verabreicht als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten im Abstand von jeweils drei Wochen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 6.6).

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten):

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure wurden mit dem folgenden Regime ermittelt (siehe Abschnitt 5.1).

Irinotecan mit 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FS) alle zwei Wochen:

Die empfohlene Dosierung für Irinotecan beträgt 180 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten verabreicht, gefolgt von einer Infusion mit Folinsäure und 5-Fluorouracil.

Über Dosierung und Anwendungsweise einer begleitenden Therapie mit Cetuximab informieren Sie sich bitte in der Produktinformation dieses Arzneimittels. Üblicherweise wird hierbei für Irinotecan die gleiche Dosierung angewendet wie in den letzten Zyklen des vorangegangenen Irinotecan-haltigen Regimes. Irinotecan darf frühestens eine Stunde nach Ende der Cetuximab-Infusion verabreicht werden.

Über Dosierung und Anwendungsweise von Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab.

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

Art der Anwendung

Irinomedac sollte nach angemessener Erholung von allen Nebenwirkungen, Grad 0 oder 1 gemäß NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria), und nach vollständigem Abklingen einer behandlungsbedingten Diarrhö verabreicht werden.

Bei Beginn eines nachfolgenden Therapiezyklus sollte die Dosis von Irinomedac und falls nötig, von 5-Fluorouracil, gemäß dem schwersten Grad an Nebenwirkungen, die im vorausgegangenen Therapiezyklus beobachtet wurden, verringert werden. Die Behandlung sollte um 1–2 Wochen verschoben werden, um die Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Falls angebracht, sollte für die folgenden Nebenwirkungen eine 15–20%ige Dosisreduktion von Irinomedac und/oder 5-Fluorouracil durchgeführt werden:

- Hämatologische Nebenwirkungen (Neutropenie Grad 4, febrile Neutropenie [Neutropenie Grad 3 bis 4 und Fieber Grad 2 bis 4], Thrombozytopenie und Leukopenie [Grad 4]),
- nicht hämatologische Nebenwirkungen (Grad 3 bis 4).

Empfehlungen zur Dosisanpassung von Cetuximab in der Kombinationstherapie mit Irinotecan müssen entsprechend der Produktinformation dieses Arzneimittels berücksichtigt werden.

Empfehlungen zur Dosisanpassung von Bevacizumab in der Kombinationstherapie mit Irinotecan + 5-FU/FS müssen entsprechend der Fachinformation von Bevacizumab berücksichtigt 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.

Die Behandlung mit Irinomedac sollte fortgesetzt werden, bis eine objektive Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Besondere Patientengruppen**Patienten mit Leberfunktionsstörung**Monotherapie:

Bei Patienten mit WHO-Performance Status ≤ 2 richtet sich die Anfangsdosis von Irinomedac nach dem Bilirubinspiegel, sofern dieser das 3-Fache des oberen Normalwertes nicht überschreitet. Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit von größer 50 % ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2), wodurch das hämatotoxische Risiko erhöht ist. Deshalb ist bei diesen Patienten das komplette Blutbild wöchentlich zu kontrollieren.

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

Kombinationstherapie

Es liegen keine Daten für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

**Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

Irinomedac wird nicht empfohlen bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion, da mit dieser Patientengruppe keine klinischen Studien durchgeführt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

**Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten sind keine spezifischen Pharmakokinetik-Studien durchgeführt worden. Jedoch sollte die Dosierung in dieser Patientengruppe wegen des häufigeren Auftretens der Verminderung biologischer Funktionen sorgfältig angepasst werden. Diese Patientengruppe bedarf einer intensiveren Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4).
- Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Bilirubinwerte über dem 3-Fachen des oberen Normalwertes (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Störung der Knochenmarkfunktion.
- WHO-Performance-Status > 2.
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

Angeichts der Art und der Inzidenz von Nebenwirkungen sollte Irinotecan in den folgenden Fällen nur nach Abwägung des erwarteten Nutzens gegenüber dem möglichen Risiko der Therapie verordnet werden:

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

Wenn Irinotecan als Monotherapie angewendet wird, wird es im Allgemeinen mit dem dreiwöchentlichen Behandlungsschema verordnet. Jedoch kann bei Patienten, die einer engmaschigeren Verlaufskontrolle bedürfen oder ein besonderes Risiko für eine schwere Neutropenie aufweisen, das wöchentliche Dosierungsschema in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

**Verzögert einsetzende Diarrhö**

Die Patienten sind über das Risiko einer verzögert einsetzenden Diarrhö in Kenntnis zu setzen, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan und zu jeder Zeit vor dem nächsten Zyklus auftreten kann. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls war bei der Monotherapie der 5. Tag nach einer Irinotecan-Infusion. Die Patienten sollten ihren

Arzt schnell über das Auftreten informieren und sofort mit einer entsprechenden Therapie beginnen.

Zu den Patienten mit erhöhtem Diarrhö-Risiko gehören jene mit vorangegangener Strahlenbehandlung des Abdomens/Beckens, jene mit Hyperleukozytose vor Behandlungsbeginn, jene mit einem WHO-Performance-Status  $\geq 2$  und Frauen. Wird die Diarrhö nicht richtig behandelt, kann sie lebensbedrohlich sein, besonders wenn der Patient gleichzeitig neutropenisch ist.

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt, sollte der Patient beginnen, große Mengen elektrolythaltiger Getränke zu trinken, und eine geeignete antidiarrhoische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Diese antidiarrhoische Therapie wird von der Einrichtung verordnet, die Irinotecan verabreicht hat. Die Patienten sollten die verordneten Arzneimittel direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, sodass sie mit der Behandlung der Diarrhö beginnen können sobald diese auftritt. Außerdem müssen sie sofort den behandelnden Arzt oder die Einrichtung, die Irinotecan verabreicht hat, informieren, sobald/wenn eine Diarrhö auftritt.

Die gegenwärtig empfohlene antidiarrhoische Behandlung besteht aus hohen Dosen von Loperamid (4 mg bei der ersten Einnahme und danach 2 mg alle 2 Stunden). Diese Behandlung muss bis 12 Stunden nach dem letzten flüssigen Stuhl fortgesetzt und darf nicht verändert werden. Wegen des Risikos eines paralytischen Ileus darf Loperamid in dieser Dosierung keinesfalls länger als 48 Stunden ununterbrochen verabreicht werden, jedoch auch nicht weniger als 12 Stunden.

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

Zusätzlich zur Behandlung mit Antibiotika 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 dem Einleiten einer hochdosierten Loperamid-Behandlung fortbesteht.

Loperamid darf nicht prophylaktisch gegeben werden, auch nicht bei Patienten, bei denen in vorangegangenen Behandlungszyklen eine verzögert einsetzende Diarrhö aufgetreten ist.

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

**Hämatologie**

Es wird empfohlen, während der Irinotecan-Behandlung einmal wöchentlich das komplette Blutbild zu kontrollieren. Die Patienten sind über das Risiko einer Neutropenie und die Bedeutung von Fieber in

Kenntnis zu setzen. Eine febrile Neutropenie (Körpertemperatur > 38 °C und Neutrophilenzahl  $\leq 1.000$  Zellen/mm<sup>3</sup>) ist dringend in einem Krankenhaus intravenös mit Breitband-Antibiotika zu behandeln.

Bei Patienten, bei denen schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen auftreten, wird für die nachfolgenden Verabreichungen 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 komplette Blutbild bestimmt werden.

**Patienten mit Leberfunktionsstörung**

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des oberen Normalwertes ist aufgrund der Abnahme der Irinotecan-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) und folglich eines erhöhten hämatotoxischen Risikos eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchzuführen. Zu Patienten mit einem Bilirubinwert über dem 3-Fachen des oberen Normalwertes siehe Abschnitt 4.3.

**Übelkeit und Erbrechen**

Vor jeder Behandlung mit Irinotecan wird eine prophylaktische Behandlung mit Antiemetika empfohlen. Übelkeit und Erbrechen wurden häufig berichtet. Patienten mit Erbrechen verbunden mit verzögert einsetzender Diarrhö sollten zur Behandlung so schnell wie möglich stationär aufgenommen werden.

**Akutes cholinerges Syndrom**

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom auftritt (definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Anzeichen und Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Myosis und erhöhter Speichelfluss) sollte, sofern nicht klinisch kontraindiziert, Atropinsulfat (0,25 mg subkutan) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Asthma-Patienten. Bei Patienten, bei denen ein akutes und schweres cholinerges Syndrom aufgetreten ist, wird für nachfolgende Dosen von Irinotecan die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat empfohlen.

**Erkrankungen der Atemwege**

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

**Extravasation**

Obwohl Irinotecan kein bekannt gewebsnekrotisierendes Arzneimittel ist, ist Vor-

sicht geboten, um Extravasation zu vermeiden. Auch die Infusionsstelle sollte 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 die Wahl der Dosis bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung und/oder Darmverschluss

Bis zur Beseitigung des Darmverschlusses dürfen diese Patienten nicht mit Irinotecan behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

In dieser Patientengruppe wurden keine Studien durchgeführt (siehe Abschnitte 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 4.8).

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

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

Die Anwendung von Lebend- oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die durch chemotherapeutische Arzneimittel einschließlich Irinotecan 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

Da dieses Arzneimittel Sorbitol enthält, sollten Patienten mit der seltenen erblichen Fruktoseintoleranz dieses Arzneimittel nicht erhalten.

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

Während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach Abschluss der Behandlung sind empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit einem starken Inhibitor (z.B. Ketoconazol) oder Induktor (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Jo-

hanniskraut) von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Eine Wechselwirkung zwischen Irinotecan und neuromuskulär blockierenden Wirkstoffen kann nicht ausgeschlossen werden. Da Irinotecan Anticholinesterase-Aktivität aufweist, kann die neuromuskulär blockierende Wirkung von Suxamethonium verlängert und die neuromuskuläre Blockade von nicht polarisierenden Arzneimitteln antagonisiert werden.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-induzierenden Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin) zu einer reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glukuronid führt und die pharmakodynamische Wirkung verringert. Der Einfluss solcher Antikonvulsiva zeigte sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38-Glukuronid um 50 % oder mehr. Neben der Induktion von Cytochrom P450 3A-Enzymen könnte eine verstärkte Glucuronidierung sowie eine verstärkte biliäre Exkretion bei der reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten eine Rolle spielen.

Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol im Vergleich zur alleinigen Gabe von Irinotecan zu einer Verminderung der AUC des oxidativen Hauptmetaboliten APC um 87 % und einer Erhöhung der AUC von SN-38 um 109 % führte.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen die Metabolisierung von Arzneimitteln durch CYP3A4 hemmen (z.B. Ketoconazol) oder induzieren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin). Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit einem Inhibitor/Induktor dieses Stoffwechselweges kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

In einer kleinen pharmakokinetischen Studie (n = 5), in der 350 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan gleichzeitig mit 900 mg Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) verabreicht wurde, wurde eine Senkung der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN-38) um 42 % beobachtet. Johanniskraut senkt die Plasmaspiegel von SN-38. Daher darf Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotecan verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Verabreichung von 5-Fluorouracil/Folsäure 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 von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, führen. Behandelnde Ärzte sollten dies bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittel beachten.

#### Häufige Interaktionen aller Zytotoxika:

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

#### Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

– Gelbfieber-Impfstoffe: Risiko tödlicher 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 digestiver 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 keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird.

In einer Studie waren die Irinotecan-Konzentrationen ähnlich bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA alleine oder in Kombination mit Bevacizumab erhielten. In einer Untergruppe der Patienten (etwa 30 pro Behandlungsarm) wurden die Konzentrationen von SN-38 analysiert, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan. Im Vergleich zu Irinotecan/5-FU/FA alleine waren die Konzentrationen von SN-38 bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA zusammen mit Bevacizumab erhielten, im Durchschnitt um 33 % höher. Aufgrund der hohen Inter-Patienten-Variabilität und der begrenzten Stichprobe ist ungewiss, ob der beobachtete Anstieg der Plasmaspiegel von SN-38 auf Bevacizumab zurückzuführen war.

Eine geringfügige Zunahme der Nebenwirkungen Diarrhö und Leukopenie trat auf. Bei den Patienten, die Irinotecan/5-FU/FA in Kombination mit Bevacizumab erhielten, wurde häufiger über eine Dosisreduktion des Irinotecan berichtet.

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

Wie die Ergebnisse einer diesbezüglichen Interaktionsstudie zeigten, hat Bevacizu-



mab 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 (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf den Ergebnissen der Tierstudien und dem Wirkmechanismus von Irinotecan darf daher Irinomedac während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn nicht unbedingt notwendig. Der Nutzen einer Behandlung muss im Einzelfall gegen das mögliche Risiko für das ungeborene Kind abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während der Behandlung und bis zu 1 Monat bzw. 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

##### Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurde <sup>14</sup>C-Irinotecan in der Milch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan in die menschliche Muttermilch übergeht. Aufgrund möglicher unerwünschter Wirkungen beim Säugling muss das Stillen für die Dauer der Irinotecan-Behandlung 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

Patienten sollten vor der Möglichkeit von Schwindelgefühl oder Sehstörungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan auftreten können, gewarnt und angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome auftreten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z. B. 88 % akneforme Hautausschläge). Zu Angaben über Nebenwirkungen der Kombination von Irinotecan mit Cetuximab informieren Sie sich bitte auch in der jeweiligen Fachinformation.

Zu Angaben über Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab.

Bei mit Capecitabin in Kombination mit Irinotecan behandelten Patienten berichtete Nebenwirkungen schließen, zusätzlich zu den unter einer Capecitabin-Monotherapie oder verglichen mit einer Capecitabin-Monotherapie mit größerer Häufigkeit gesehenen, 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 oder verglichen mit einer Capecitabin-Monotherapie mit größerer Häufigkeit gesehenen, 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 nachfolgenden Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Verabreichung von Irinotecan zusammenhängen, stammen von 765 Patienten bei einer empfohlenen Dosis von 350 mg/m<sup>2</sup> als Monotherapie und von 145 Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA alle zwei Wochen mit der empfohlenen Dosierung von 180 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden.

Die häufigsten ( $\geq 1/10$ ), dosislimitierenden Nebenwirkungen von Irinotecan sind verzögert einsetzende Diarrhö (mehr als 24 Stunden nach Verabreichung auftretend) und Erkrankungen des Blutes einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

In der Tabelle auf Seite 5 sind die Nebenwirkungen unter Angabe der MedDRA-Häufigkeiten zusammengefasst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig:  $\geq 1/10$   
Häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$   
Gelegentlich:  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$   
Selten:  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$   
Sehr selten:  $< 1/10.000$ ; nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

##### Verzögert einsetzende Diarrhö

Diarrhö (bei Auftreten nach mehr als 24 Stunden nach Verabreichung) stellt eine

dosisbegrenzende Toxizität von Irinomedac dar.

##### Monotherapie

Schwere Diarrhö wurde bei 20 % der Patienten, die den Empfehlungen für den Umgang mit Diarrhö Folge leisteten, beobachtet. In 14 % der auswertbaren Zyklen trat schwere Diarrhö auf. Im Median erfolgte das Einsetzen des ersten flüssigen Stuhls am Tag 5 nach der Infusion von Irinomedac.

##### Kombinationstherapie

Schwere Diarrhö wurde bei 13,1 % der Patienten, die den Empfehlungen für den Umgang mit Diarrhö Folge leisteten, beobachtet. In 3,9 % der auswertbaren Zyklen trat schwere Diarrhö auf.

##### Übelkeit und Erbrechen

Bei der Monotherapie waren Übelkeit und Erbrechen bei etwa 10 % der Patienten, die mit Antiemetika behandelt wurden, schwerwiegend.

Bei der Kombinationstherapie wurde eine geringere Häufigkeit von schwerer Übelkeit (2,1 %) und Erbrechen (2,8 %) bei den Patienten beobachtet.

##### Dehydratation

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

Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotension oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten beobachtet, die an Dehydratation in Verbindung mit einer Diarrhö und/oder Erbrechen litten.

##### Andere gastrointestinale Beschwerden

Obstipation in Verbindung mit Irinomedac und/oder Loperamid wurde bei weniger als 10 % der Patienten bei der Monotherapie und bei 3,4 % der Patienten bei der Kombinationstherapie beobachtet.

Gelegentlich wurde über Fälle von intestinaler Obstruktion, Darmverschluss oder gastrointestinalen Blutungen und selten über Fälle von Kolitis, einschließlich Typhlitis oder ischämischer und ulzerativer Kolitis berichtet. Es wurde über seltene Fälle von intestinalen Perforationen berichtet. Andere leichte Nebenwirkungen waren Anorexie, Bauchschmerzen und Mucositis. Mit einer Irinotecan-Behandlung wurden seltene Fälle von symptomatischer oder asymptomatischer Pankreatitis in Verbindung gebracht.

##### Erkrankungen des Blutes

Neutropenie ist eine dosisbegrenzende toxische Wirkung. Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ. Die mediane Zeitspanne bis zum Nadir betrug sowohl bei der Mono- als auch bei der Kombinationstherapie 8 Tage.

##### Bei Monotherapie:

Eine Neutropenie wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % schwer (Neutrophilenzahl  $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>). Von den auswertbaren Zyklen zeigten 18 % Neutrophilenzahlen  $< 1.000$  Zellen/mm<sup>3</sup> auf, darunter 7,6 % mit Neutrophilenzahlen  $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>.

Organsystem	
Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere verzögert einsetzende Diarrhö</li> <li>• Starke Übelkeit und starkes Erbrechen bei der Monotherapie</li> </ul>
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starke Übelkeit und starkes Erbrechen bei der Kombinationstherapie</li> <li>• Episoden von Dehydratation (verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen)</li> <li>• Obstipation im Zusammenhang mit Irinotecan und/oder Loperamid</li> </ul>
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudomembranöse Colitis (ein Fall wurde bakteriologisch belegt: <i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• Niereninsuffizienz, Hypotension oder Herz-Kreislaufversagen infolge von Dehydratation verbunden mit Diarrhö und/oder Erbrechen</li> <li>• Intestinale Obstruktion, Ileus, gastrointestinale Blutungen</li> </ul>
Selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colitis, einschließlich Typhlitis, ischämische und ulcerative Colitis</li> <li>• Intestinale Perforation</li> <li>• Andere leichte Nebenwirkungen sind Anorexie, Bauchschmerzen und Mukositis.</li> <li>• Symptomatische oder asymptomatische Pankreatitis</li> </ul>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenie (reversibel und nicht kumulativ)</li> <li>• Anämie</li> <li>• Thrombozytopenie bei der Kombinationstherapie</li> <li>• Infektiöse Episoden bei der Monotherapie</li> </ul>
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febrile Neutropenie</li> <li>• Infektiöse Episoden bei der Kombinationstherapie</li> <li>• Infektiöse Episoden verbunden mit schwerer Neutropenie, in drei Fällen mit tödlichem Ausgang</li> <li>• Thrombozytopenie bei der Monotherapie</li> </ul>
Sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Fall von peripherer Thrombozytopenie mit Thrombozytenantikörpern wurde berichtet.</li> </ul>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopezie (reversibel)</li> </ul>
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leichte Hautreaktionen</li> </ul>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber ohne Infektion und ohne gleichzeitige schwere Neutropenie bei der Monotherapie</li> </ul>
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber ohne Infektion und ohne gleichzeitige schwere Neutropenie bei der Kombinationstherapie</li> <li>• Schweres, vorübergehendes akutes cholinerges Syndrom (als wesentliche Symptome definiert wurden eine früh einsetzende Diarrhö sowie verschiedene andere Symptome wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotension, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörungen, Myosis, Tränenfluss und erhöhter Speichelfluss)</li> <li>• Asthenie</li> </ul>
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktionen an der Infusionsstelle</li> </ul>
Untersuchungen	
Sehr häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der Kombinationstherapie wurden vorübergehend erhöhte Serumspiegel (Grad 1 und 2) von Transaminasen, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin beobachtet, ohne dass progressive Lebermetastasen vorlagen.</li> </ul>
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der Monotherapie wurden vorübergehend leicht bis mäßig erhöhte Serumspiegel von Transaminasen, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin beobachtet, ohne dass progressive Lebermetastasen vorlagen.</li> <li>• Vorübergehend erhöhte Bilirubin-Serumspiegel (Grad 3) bei der Kombinationstherapie</li> <li>• Vorübergehend leicht bis mäßig erhöhte Kreatinin-Serumspiegel</li> </ul>
Selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypokaliämie und Hyponatriämie</li> </ul>
Sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg der Amylase und/oder Lipase</li> </ul>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitielle Lungenerkrankung in Form von Lungeninfiltraten</li> <li>• Früh einsetzende Nebenwirkungen wie Dyspnoe</li> </ul>
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leichte allergische Reaktionen</li> </ul>
Selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen</li> </ul>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niereninsuffizienz, Hypotension oder Herz-Kreislaufversagen wurden bei Patienten beobachtet, die an Sepsis litten.</li> </ul>
Herzerkrankungen	
Selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension während oder nach der Infusion</li> </ul>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Früh einsetzende Nebenwirkungen wie Muskelkontraktionen oder -krämpfe und Parästhesien</li> </ul>
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorübergehende Sprachstörungen</li> </ul>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorlyse-Syndrom</li> </ul>

Bis Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 6,2 % der Patienten und in 1,7 % der Zyklen beobachtet.

Infektiöse Episoden traten bei etwa 10,3 % der Patienten (2,5 % der Zyklen) auf und waren bei etwa 5,3 % der Patienten (1,1 % der Zyklen) mit schwerer Neutropenie verbunden, in 2 Fällen mit tödlichem Ausgang. Über Anämie wurde bei etwa 58,7 % der Patienten berichtet (8 % mit Hämoglobinwerten < 8 g/dl und 0,9 % mit Hämoglobinwerten < 6,5 g/dl).

Eine Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) wurde bei 7,4 % der Patienten und in 1,8 % der Zyklen beobachtet (bei 0,9 % der Patienten und in 0,2 % der Zyklen mit Thrombozytenzahlen ≤ 50.000 Zellen/mm<sup>3</sup>). Fast alle Patienten zeigten bis Tag 22 eine Erholung.

Bei Kombinationstherapie:

Eine Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % schwer (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>). Von den auswertbaren Zyklen zeigten 67,3 % Neutrophilenzahlen < 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> auf, darunter 2,7 % mit Neutrophilenzahlen < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>.

Innerhalb von 7–8 Tagen war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 3,4 % der Patienten und in 0,9 % der Zyklen beobachtet.

Infektiöse Episoden traten bei etwa 2 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) auf und waren bei etwa 2,1 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) mit schwerer Neutropenie verbunden, in einem Fall mit tödlichem Ausgang. Über Anämie wurde bei etwa 97,2 % der Patienten berichtet (2,1 % mit Hämoglobinwerten < 8 g/dl).

Eine Thrombozytopenie (< 100.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) wurde bei 32,6 % der Patienten und in 21,8 % der Zyklen beobachtet. Es wurden keine schweren Thrombozytopenien (< 50.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) beobachtet.

Nach Markteinführung wurde ein Fall einer peripheren Thrombozytopenie mit Thrombozytenantikörpern berichtet.

#### Infektionen und Infestationen

Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz, Hypotension oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten beobachtet, die an Sepsis litten.

#### Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

##### Akutes cholinerges Syndrom

Ein vorübergehendes schweres akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der Patienten in der Monotherapie und bei 1,4 % der Patienten in der Kombinationstherapie beobachtet. Als wesentliche Symptome wurden eine früh einsetzende Diarrhö in Verbindung mit anderen Symptomen wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Hypotension, Vasodilatation, Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörung, Pupillengröße, Tränenfluss und erhöhter Speichelfluss beschrieben. Diese Symptome traten wäh-

rend oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion von Irinotecan auf. Diese Symptome verschwinden nach Verabreichung von Atropin (siehe Abschnitt 4.4).

Asthenie war bei weniger als 10 % der Patienten in der Monotherapie und bei 6,2 % der Patienten in der Kombinationstherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu Irinotecan konnte nicht klar belegt werden. Fieber ohne Infektionen oder begleitende schwere Neutropenie traten bei 12 % der Patienten in der Monotherapie und bei 6,2 % der Patienten in der Kombinationstherapie auf.

Leichte Reaktionen an der Einstichstelle wurden gelegentlich beobachtet.

#### Funktionsstörungen des Herzens

Ein Blutdruckanstieg während oder nach der Infusion wurde selten berichtet.

#### Respiratorische Funktionsstörungen

Unter der Therapie mit Irinotecan treten gelegentlich interstitielle Lungenerkrankungen in Form von Lungeninfiltraten auf. Es wurde über früh einsetzende Nebenwirkungen wie Dyspnoe berichtet (s. Abschnitt 4.4).

#### Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Alopezie trat sehr häufig auf und war reversibel. Milde Hautreaktionen wurden gelegentlich beobachtet.

#### Störungen des Immunsystems

Gelegentlich wurden leichte allergische Reaktionen und selten anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen beobachtet.

#### Funktionsstörungen des Bewegungsapparates

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

#### Laboruntersuchungen

Vorübergehendes, leichtes bis mittelschweres Ansteigen der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins wurde bei 9,2 % bzw. 8,1 % und 1,8 % der Patienten in der Monotherapie ohne progressive Lebermetastasen beobachtet.

Vorübergehendes und mildes bis mäßiges Ansteigen des Serum-Kreatininspiegels wurde bei 7,3 % der Patienten beobachtet. Bei der Kombinationstherapie wurden vorübergehende Serumspiegel (Grad 1 und Grad 2) entweder der SGPT, SGOT, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei 15 %, 11 %, 11 % und 10 % der Patienten ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Bei 0 %, 0 %, 0 % und 1 % der Patienten wurde vorübergehend Grad 3 beobachtet. Grad 4 wurde nicht beobachtet. Sehr selten wurde ein Anstieg der Amylase und/oder Lipase beobachtet. Selten wurden Hypokaliämien und Hyponatriämien berichtet, meist im Zusammenhang mit Diarrhö und Erbrechen.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Nach Markteinführung wurde in sehr seltenen Fällen über vorübergehende Sprachstörungen in Verbindung mit der Infusion von Irinotecan berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Präklinische Daten

Irinotecan ist ein halbsynthetisches Derivat von Camptothecin. Es handelt sich um einen antineoplastischen Wirkstoff, der als spezifischer Inhibitor der DNA-Topoisomerase I agiert. In den meisten Geweben wird Irinotecan durch die Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich in gereinigter Topoisomerase I als aktiver als Irinotecan und für mehrere Tumorzelllinien von Mäusen und Menschen als zytotoxischer als Irinotecan erwies. Die Hemmung der DNA-Topoisomerase I durch Irinotecan oder SN-38 verursacht Einzelstrang-DNA-Läsionen, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Die zytotoxische Wirkung erwies sich als zeitabhängig und war spezifisch für die S-Phase.

*In vitro* wurden Irinotecan und SN-38 durch das P-Glycoprotein MDR nicht signifikant erkannt und zeigten zytotoxische Wirkungen gegen doxorubicin- und vinblastinresistente Zelllinien.

Weiterhin besitzt Irinotecan eine breite *in vivo*-Antitumorstoffwirkung gegen Maus-Tumormodelle (P03-Adenokarzinom am Ductus pancreaticus, MA16/C-Mamma-Adenokarzinom, C38- und C51-Kolon-Adenokarzinome) und gegen menschliche Xenotransplantate (Co-4-Kolon-Adenokarzinom, Mx-1-Mamma-Adenokarzinom, ST-15- und SC-16-Gastro-Adenokarzinome). Irinotecan ist auch aktiv gegen Tumoren, die das P-Glycoprotein MDR exprimieren (vincristin- und doxorubicinresistente P388-Leukämien).

Neben der Antitumoraktivität ist der bedeutendste pharmakologische Effekt von Irinotecan die Hemmung der Acetylcholinesterase.

	Kombinations-schemata (n = 198)		Wöchentliches Schema (n = 50)		2-wöchentliches Schema (n = 148)	
	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA
Ansprechrate [%]	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-Wert	< 0,001		0,045		0,005	
Mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung [Monate]	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Wert	0,001		NS		0,001	
Mittlere Ansprechdauer [Monate]	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		0,043		NS	
Mittlere Ansprech- und Stabilisationsdauer [Monate]	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Wert	< 0,001		NS		0,003	
Mittlere Zeit bis zum Versagen der Behandlung [Monate]	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Wert	0,0014		NS		< 0,001	
Mittlere Überlebenszeit [Monate]	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Wert	0,028		NS		0,041	

\* gemäß Protokoll-Population; 5-FU = 5-Fluorouracil; FA = Folinsäure; NS = nicht signifikant

#### Klinische Daten

##### Kombinationsbehandlung als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs

##### Bei der Kombinationstherapie mit Folinsäure und 5-Fluorouracil

Es wurde eine Phase-III-Studie mit 385 nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Krebs durchgeführt, die mit dem zweiwöchentlichen (siehe Abschnitt 4.2) oder dem wöchentlichen Dosierungsschema behandelt wurden. Im zweiwöchentlichen Schema folgt an 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 intravenöse Bolusinjektion, gefolgt von 600 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 22 Stunden). An Tag 2 werden Folinsäure und 5-Fluorouracil in gleicher Dosierung und nach gleichem Schema verabreicht. Bei dem wöchentlichen Schema folgt der Verabreichung von 80 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan eine Infusion von Folinsäure (500 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und anschließend 5-Fluorouracil (2.300 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 24 Stunden) über 6 Wochen.

In der Studie zur Kombinationstherapie, in der die beiden oben beschriebenen Dosierungsschemata angewendet wurden, wurde die Wirksamkeit von Irinotecan bei 198 behandelten Patienten ermittelt:

Siehe obenstehende Tabelle.

Im wöchentlichen Dosierungsschema betrug die Häufigkeit schwerer Diarrhö 44,4 % bei Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelt wurden, und 25,6 % bei Patienten, die mit 5-FU/FA allein

behandelt wurden. Die Häufigkeit schwerer Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>) betrug 5,8 % bei Patienten, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelt wurden, und 2,4 % bei Patienten, die mit 5-FU/FA allein behandelt wurden.

Zusätzlich war die mediane Zeit bis zu einer definitiven Verschlechterung des Performance-Status in der Irinotecan-Kombinationsgruppe signifikant länger als in der 5-FU/FA-Behandlungsgruppe (p = 0,046).

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens ermittelt. Die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung war in den Irinotecan-Behandlungsgruppen konstant länger. Die Entwicklung des allgemeinen Gesundheitsstatus/der Lebensqualität verlief, obgleich nicht signifikant, in der Irinotecan-Kombinationsgruppe leicht besser. Dies zeigt, dass die Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination erreicht werden kann, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

##### Bei Kombinationstherapie mit Bevacizumab

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie der Phase III mit aktiver Kontrolle wurde Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan/5-FU/FA als Erstlinientherapie bei metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs untersucht (Studie AVF2107 g). Das Hinzufügen von Bevacizumab zur Kombination Irinotecan/5-FU/FA bewirkte eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der anhand der Gesamtüberlebenszeit beurteilte klinische Nutzen konnte in allen vorab festgelegten Patienten-Subgruppen beobachtet werden, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisation des Primärtumors, Anzahl betroffener Organe und Dauer der metasta-

sierten Erkrankung definiert waren. Es wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Bevacizumab verwiesen.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie AVF2107 g sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	Arm 1 Irinotecan/ 5-FU/FA/ Placebo	Arm 2 Irinotecan/ 5-FU/FA/ Bevacizumab <sup>a</sup>
Anzahl der Patienten	411	402
Gesamtüberlebenszeit		
Median [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		
Median [Monate]	6,2	10,6
Hazard-Ratio <sup>b</sup>		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
Ansprechdauer		
Median [Monate]	7,1	10,4
Perzentile 25 – 75 [Monate]	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

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

<sup>b</sup> im Vergleich zum Kontroll-Arm.

##### Bei Kombinationstherapie mit Cetuximab

EMR 62 202-013: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ohne Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung wurde die Kombination von Cetuximab mit Irinotecan plus 5-Fluorouracil-/Folinsäure-Infusionen (5-FU/FA) (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 der Tabelle auf Seite 8 oben zusammengefasst.

##### Bei Kombinationstherapie mit Capecitabin

Die Daten einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup> über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan in der First-Line-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms.



Variable/ Kenngröße	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

820 Patienten wurden randomisiert entweder einer sequentiellen Therapie (n = 410) oder einer Kombinationstherapie (n = 410) zugeteilt. Die sequentielle Therapie bestand aus einer First-Line-Behandlung mit Capecitabin (1.250 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 (1.000 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 (1.000 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 (1.000 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 bis 6,2 Monate) bei Capecitabin-Monotherapie und 7,8 Monate (95 %-KI: 7,0 bis 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 an Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen). Insgesamt 118 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab zugeteilt: Capecitabin (1.000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> als Infusion über 2 Stunden an Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten an 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 % für XELOX plus Bevacizumab gegenüber 47 % bei XELIRI plus Bevacizumab.

#### **Bei der Monotherapie als Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs**

Klinische Studien der Phasen II/III wurden mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema an mehr als 980 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Krebs durchgeführt, die auf eine vorangegangene 5-FU-Therapie nicht angesprochen hatten. Die Wirksamkeit von Irinotecan wurde bei 765 Patienten mit dokumentierter, bei Studieneintritt unter 5-FU fortschreitender Erkrankung ermittelt.

Siehe untenstehende Tabelle.

Phase-III-Studien	Irinotecan versus „best supportive care“ (BSC)			Irinotecan versus 5-Fluorouracil (5-FU)		
	Irinotecan	BSC	p-Wert	Irinotecan	5-FU	p-Wert
Anzahl der Patienten	183	90		127	129	
Progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten [%]	NE	NE		33,5	26,7	0,03
Überlebensrate nach 12 Monaten [%]	36,2	13,8	0,0001	44,8	32,4	0,0351
Mediane Überlebenszeit [Monate]	9,2	6,5	0,0001	10,8	8,5	0,0351

NE = nicht ermittelt

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

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Dosierungsschema mit einer Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup>, verabreicht als intravenöse Infusion über 90 Minuten für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Behandlungspause, 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 Nebenwirkungsprofil beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls war 11 Tage.

#### **Bei der Kombinationstherapie mit Cetuximab nach dem Versagen einer Irinotecan-haltigen Zytostatikabehandlung**

Die Wirksamkeit einer Kombination von Cetuximab mit Irinotecan wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Insgesamt erhielten 356 Patienten mit EGFR-exprimierendem, metastasiertem kolorektalem 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  $\geq 80$  % vor), die Kombinationstherapie.

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: In dieser einarmigen, offenen Studie wurde die Kombinationsbehandlung bei 138 Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsdaten dieser Studien sind in der Tabelle auf Seite 9 zusammengefasst.

Die Wirksamkeit der Kombination von Cetuximab und Irinotecan war der Monotherapie mit Cetuximab hinsichtlich der objektiven Ansprechrate (ORR), der Krankheitskontrollrate (DCR) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) überlegen. In der randomisierten Studie konnten keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben gezeigt werden (Hazard-Ratio 0,91; p = 0,48).

#### **Pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten**

Die Intensität der bei Irinotecan hauptsächlich anzutreffenden Toxizitäten (z.B. Neutropenie und Diarrhö) steht im Zusammenhang mit der Exposition (AUC) gegenüber Muttersubstanz und Metabolit SN-38. Es wurden signifikante Korrelationen zwischen der hämatologischen Toxizität (Abnahme der weißen Blutzellen und Neutrophilen zum Zeitpunkt des Nadir) oder des Schweregrades der Diarrhö und sowohl der AUC-Werte von Irinotecan als auch des aktiven



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 62 202-00	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 vollständigem Ansprechen, teilweisem Ansprechen oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 6 Wochen); ORR = objective response rate (Patienten mit vollständigem Ansprechen oder teilweisem Ansprechen); OS = overall survival time (Gesamtüberlebenszeit); PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben)

Metaboliten SN-38 bei der Monotherapie beobachtet.

#### Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität:

Die 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 umfasst einen Polymorphismus in der Promotorregion, bekannt als UGT1A1\*28-Variante. Diese Variante und andere angeborene Mängel bei der UGT1A1-Expression (wie das Crigler-Najjar- und das 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 solchemit UGT1A1\*28-Allel und/oder UGT1A1\*6 Varianten (Gilbert-Syndrom), ein erhöhtes Risiko hämatologischer Toxizität haben (Grad 3 und 4), wenn zuvor Irinotecan in mäßigen oder hohen Dosen verabreicht wurde (> 150 mg/m<sup>2</sup>). Eine Verbindung zwischen dem UGT1A1-Genotyp und dem Auftreten von durch Irinotecan induzierter Diarrhö wurde nicht nachgewiesen.

Patienten, die bekanntermaßen homozygot für UGT1A1\*28 und/oder UGT1A1\*6 sind, sollte die normale angezeigte Startdosis Irinotecan verabreicht werden. Jedoch sollten auch diese Patienten hinsichtlich hämatologischer Toxizitäten überwacht werden. Bei Patienten, bei denen bei vorherigen Behandlungen hämatologische Toxizitäten auftraten, sollte eine verringerte Startdosis Irinotecan in Betracht gezogen werden. Die genaue Verringerung der Startdosis bei dieser Patientenpopulation ist nicht bekannt und jede nachfolgende Dosismodifizierung sollte auf der Toleranz des Patienten gegenüber der Behandlung beruhen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Zu diesem Zeitpunkt liegen keine ausreichenden Daten vor, um den klinischen Nutzen der UGT1A1-Genotypisierung zu bestimmen.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten, in der alle 3 Wochen 100 bis 750 mg/m<sup>2</sup> als 30 minütige intravenöse Infusion verabreicht wurden, zeigte Irinotecan ein zwei- oder dreiphasiges Eliminationsprofil. Der Mittelwert der Plasma-Clearance betrug 15 l/h/m<sup>2</sup> und das Verteilungsvolumen im Steady State (V<sub>ss</sub>) 157 l/m<sup>2</sup>. Die mittlere Plasma-Halbwertszeit der ersten Phase des dreiphasigen Modells betrug 12 Minuten, der zweiten Phase 2,5 Stunden, und die terminale Phase zeigte eine Halbwertszeit von 14,2 Stunden. SN-38 zeigte ein zweiphasiges Eliminationsprofil mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 13,8 Stunden. Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m<sup>2</sup> betrugen die mittleren Plasmakonzentrationen von Irinotecan und SN-38 7,7 µg/ml bzw. 56 ng/ml und die mittleren AUC-Werte 34 µgh/ml bzw. 451 ngh/ml. Eine große interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Parameter wurde allgemein bei SN-38 beobachtet.

An 148 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die in einer Phase-II-Studie mit unterschiedlichen Schemata und verschiedenen Dosen behandelt wurden, wurden pharmakokinetische Daten von Irinotecan erhoben. Die pharmakokinetischen Parameter, die mittels eines 3-Kompartiment-Modells berechnet wurden, glichen jenen aus Phase-I-Studien. Alle Studien zeigten, dass die Exposition gegenüber Irinotecan und SN-38 proportional mit der verabreichten Irinotecan-Dosis ansteigt. Ihr kinetisches Verhalten ist unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen Zyklen und dem Anwendungsschema.

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

Untersuchungen mit <sup>14</sup>C-markierter Substanz zur Mengenbilanzierung und zum Metabolismus zeigten, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten Dosis unverändert ausgeschieden werden, wobei 33 % in den Faeces, hauptsächlich aus der Galle stammend, und 22 % im Urin gefunden werden.

Über zwei Abbauewege werden jeweils 12 % einer Dosis metabolisiert:

- Hydrolyse durch eine Carboxylesterase in den aktiven Metaboliten SN-38. SN-38

wird hauptsächlich durch Glukuronidierung und weiter durch biliäre und renale Elimination ausgeschieden (weniger als 0,5 % der Irinotecan-Dosis). Das SN-38-Glucuronid wird wahrscheinlich im Darm anschließend hydrolysiert.

- Von Cytochrom P450 3A abhängige Oxidation mit Öffnung des äußeren Piperidin-Rings, wodurch APC (ein Aminopentansäurederivat) und NPC (ein primäres Aminderivat) entstehen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Bei Patienten mit einer Bilirubinämie zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des oberen Normalwertes ist die Irinotecan-Clearance um ca. 40 % reduziert. Bei diesen Patienten führt eine Irinotecan-Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> zu einer vergleichbaren Exposition, wie eine Dosis von 350 mg/m<sup>2</sup> bei Krebspatienten mit normalen Leberparametern.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Mutagenität von Irinotecan und SN-38 wurde *in vitro* im Chromosomen-Aberrationstest an CHO-Zellen und *in vivo* im Mikronukleustest an Mäusen gezeigt. Im Ames-Test zeigte sich jedoch kein mutagenes Potenzial.

Bei Ratten, die einmal wöchentlich über 13 Wochen mit einer Maximaldosis von 150 mg/m<sup>2</sup> KO (das ist weniger als die Hälfte der für den Menschen empfohlenen Dosis) behandelt wurden, sind 91 Wochen nach Beendigung der Behandlung keine behandlungsbedingten Tumoren festgestellt worden.

Einfach- und Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Die wesentlichen toxischen Wirkungen wurden im hämatopoetischen und lymphatischen System gefunden. Bei Hunden wurde über verzögerte Diarrhö in Verbindung mit Atrophie und fokaler Nekrose der Darmschleimhaut berichtet. Alopezie wurde ebenfalls bei Hunden beobachtet.

Die Intensität dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel.

#### Reproduktion

Irinotecan war teratogen in Ratten und Kaninchen bei Dosen unterhalb der therapeutischen humanen Dosis. Bei Ratten zeigte sich, wenn die Elterntiere behandelt waren, bei den Jungtieren mit äußeren Fehlbildungen eine erniedrigte Fertilität. Dies wurde bei morphologisch normalen Jungtieren nicht beobachtet. Bei schwangeren Ratten zeigte sich erniedrigtes Plazentagewicht und beim Nachwuchs erniedrigtes fötales Überleben und erhöhtes abnormales Verhalten.

#### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

##### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (E420)  
Milchsäure  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes auf 3,5)  
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

3 Jahre

### Verdünntes Arzneimittel (Infusionslösung)

Nach dem Verdünnen mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glukoselösung ist die Infusionslösung physikalisch und chemisch bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (etwa 25 °C) und Raumlicht stabil oder 48 Stunden bei Kühltemperaturen (etwa 2 °C – 8 °C).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort nach Verdünnen verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen in-use Lagerungszeiten und Bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, die normalerweise 6 Stunden bei Raumtemperatur oder 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Zubereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Irinomedac 40 mg:

Eine 2-ml-Durchstechflasche aus braunem Glas mit Brombutylgummiverschluss, auf der Innenseite mit inertem Fluorpolymer beschichtet.

Irinomedac 100 mg:

Eine 5-ml-Durchstechflasche aus braunem Glas mit Brombutylgummiverschluss, auf der Innenseite mit inertem Fluorpolymer beschichtet.

Irinomedac 300 mg:

Eine 15-ml-Durchstechflasche aus braunem Glas mit Brombutylgummiverschluss, auf der Innenseite mit inertem Fluorpolymer beschichtet.

Irinomedac 500 mg:

Eine 25-ml-Durchstechflasche aus braunem Glas mit Brombutylgummiverschluss, auf der Innenseite mit inertem Fluorpolymer beschichtet.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Wie andere antineoplastische Wirkstoffe muss auch Irinomedac mit Vorsicht zubereitet und gehandhabt werden. Das Tragen einer Brille, einer Maske und von Handschuhen ist erforderlich.

Sollte Irinomedac Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder die zubereitete Infusionslösung mit der Haut in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser und Seife abwaschen. Sollte Irinomedac Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder die zubereitete Infusionslösung mit den Schleimhäuten in Kontakt kommen, sofort gründlich mit Wasser abwaschen.

### Zubereitung der Infusionslösung

Wie bei allen Arzneimitteln zu Injektionszwecken, muss die Irinomedac-Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.3).

Wenn in der Durchstechflasche oder nach Verdünnen ein Niederschlag zu sehen ist, sollte das Arzneimittel entsprechend den üblichen Standards für zytotoxische Wirkstoffe entsorgt werden.

Die benötigte Menge Irinomedac Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit einer kalibrierten Spritze unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche entnehmen und in eine(n) 250-ml-Infusionsbeutel/Infusionsflasche injizieren, die entweder 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glukoselösung enthält. Die Infusionslösung anschließend durch manuelles Drehen gründlich mischen.

### Beseitigung

Alle Materialien, die zum Verdünnen und zur Verabreichung verwendet wurden, sollten entsprechend den krankenhausüblichen Standardverfahren für zytotoxische Wirkstoffe entsorgt werden.

Nur zum einmaligen Gebrauch.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

76906.00.00

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

09.06.2009/10.12.2013

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt