

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Irinotecan onkavis 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

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

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Dieses Arzneimittel enthält 45 mg Sorbitol pro Milliliter.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Blassgelbe und klare Lösung.  
Der pH-Wert liegt im Bereich von 3,0 bis 3,8, die Osmolalität im Bereich von 270 bis 340 mOsmol/kg.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

- in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung,
- als Monotherapie bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem etablierten 5-Fluorouracil-haltigen Regime nicht angesprochen haben.

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

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

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

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

**Empfohlene Dosierung**

Als Monotherapie (für vorbehandelte Patienten)

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

Als Kombinationstherapie (für nicht vorbehandelte Patienten)

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

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

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

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

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

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

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

**Dosisanpassung**

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

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

Eine Dosisreduktion von 15 bis 20 % für Irinotecan onkavis und/oder 5-FU sollte gegebenenfalls bei Auftreten der folgenden Nebenwirkungen vorgenommen werden:

- hämatologische Toxizität: Neutropenie Grad 4, febrile Neutropenie (Neutropenie

- Grad 3–4 und Fieber Grad 2–4), Thrombozytopenie und Leukopenie (Grad 4);
- nicht-hämatologische Toxizität (Grad 3–4).

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

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

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

**Behandlungsdauer**

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

**Besondere Patientengruppen**

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

**Bei Monotherapie**

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

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

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Ältere Patienten

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

**Kinder und Jugendliche**

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

Art der Anwendung

**Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung und Verabreichung des Arzneimittels**

Irinotecan onkovis ist zytotoxisch. Für Informationen bezüglich der Verdünnung und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss (siehe Abschnitt 4.4)
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Bilirubinwert > 3-fachem oberem Normwert (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Funktionsstörung des Knochenmarks
- WHO Performance-Status > 2
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskrautpräparaten (siehe Abschnitt 4.5)
- Attenuierte Lebendimpfstoffe (siehe Abschnitt 4.5)

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

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

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

Angesichts der Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen darf Irinotecan onkovis in den folgenden Fällen nur verschrieben werden, wenn der erwartete Nutzen gegen die möglichen therapeutischen Risiken abgewogen wurde:

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

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

Verzögert einsetzende Diarrhö

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

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

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

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

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

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

- Diarrhö verbunden mit Fieber
- Schwere Diarrhö (die eine intravenöse Rehydratation erfordert)

- Diarrhö, die mehr als 48 Stunden nach Einleitung einer Behandlung mit hochdosiertem Loperamid fortbesteht

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

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

Hämatologie

In klinischen Studien war die Häufigkeit von Neutropenie Grad 3 und 4 laut NCI-CTC Standard signifikant höher bei Patienten, die vorher eine Strahlenbehandlung im Becken-/Bauchbereich erhalten hatten, als bei Patienten, die keine solche Strahlenbehandlung erhalten hatten. Patienten mit Gesamtbilirubinspiegeln von 1,0 mg/dl oder mehr vor Behandlungsbeginn hatten im ersten Zyklus auch eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer Neutropenie Grad 3 oder 4 als solche, die Bilirubinspiegel unter 1,0 mg/dl aufwiesen.

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

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Behandlungszyklus müssen Leberfunktions-tests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten, die vom 1,5- bis 3-Fachen des oberen Normwerts reichen, ist aufgrund der verminderten Irinotecan-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) und folglich eines erhöhten Hämatoxizitätsrisikos in dieser Population eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbildes durchzuführen. Bei Patienten mit Bilirubinwerten von mehr als dem 3-Fachen des oberen Normwerts siehe Abschnitt 4.3.

Übelkeit und Erbrechen

Vor jeder Verabreichung von Irinotecan onkovis wird die prophylaktische Behandlung mit einem Antiemetikum empfohlen. Übelkeit und Erbrechen treten häufig auf. Patienten mit Erbrechen verbunden mit verzögert einsetzender Diarrhö sollten zur Behandlung so schnell wie möglich stationär aufgenommen werden.

Akutes cholinerges Syndrom

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom auftritt (definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Anzeichen und Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Miosis und Speichelfluss), sollte, sofern nicht klinisch kontraindiziert, Atropinsulfat (0,25 mg subkutan) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Respiratorische Erkrankungen

Während der Therapie mit Irinotecanhydrochlorid tritt gelegentlich eine interstitielle Lungenerkrankung auf, die sich in Form von Lungeninfiltraten darstellt. Eine interstitielle Lungenerkrankung kann letal enden. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung lungentoxischer Arzneimittel, Strahlenbehandlung und koloniestimulierender Faktoren ein.

Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während einer Irinotecan-Therapie engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden.

Paravasation

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

Ältere Patienten

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

Chronisch-entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss

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

Nierenfunktion

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

Strahlentherapie

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

Herzerkrankungen

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

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

Gefäßerkrankungen

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

Sonstiges

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

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während der Behandlung sowie einen Monat bzw. drei Monate nach Therapieende wirksame Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden.

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

Irinotecan onkovic enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche mit 2 ml oder 5 ml Inhalt.

Irinotecan onkovic enthält bis zu 27 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 15 ml Inhalt, entsprechend 1,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

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

*Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)*

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

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

*Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)*

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

Starke CYP3A4- und/oder UGT1A1-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Apalutamid): Risiko einer verminderten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid und verminderten pharmakodynamischen Wirkungen.

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

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

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

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



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

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

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

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

**Vorsicht bei der Anwendung**

Vitamin-K-Antagonisten: Erhöhtes Risiko hämorrhagischer und thrombotischer Ereignisse bei Tumorerkrankungen.

Wenn Vitamin-K-Antagonisten angezeigt sind, ist eine häufigere Überwachung der INR (International Normalised Ratio) notwendig.

**Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen**

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

Neuromuskulär blockierende Wirkstoffe:

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

**Andere Kombinationstherapien**

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

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

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

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

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

Bei Tieren zeigt Irinotecanhydrochlorid eine embryotoxische und teratogene Wirkung. Basierend auf den Ergebnissen der Tierstudien und dem Wirkmechanismus von Irinotecanhydrochlorid darf Irinotecan onkovis daher während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, sofern nicht unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Bei lactierenden Ratten wurde <sup>14</sup>C-Irinotecan in der Milch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Irinotecanhydrochlorid in die Muttermilch übergeht. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen bei Säuglingen darf daher während der Behandlung mit Irinotecan onkovis nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**

KLINISCHE STUDIEN

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

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

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

Ein vorübergehendes, schweres akutes cholinerges Syndrom wurde sehr häufig beobachtet. Als Hauptsymptome, die während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion mit Irinotecanhydrochlorid auftraten, wurden früh einsetzende Diarrhö und

verschiedene andere Beschwerden, wie Bauchschmerzen, Schwitzen, Miosis und vermehrter Speichelfluss beschrieben. Diese Symptome verschwanden nach der Verabreichung von Atropin (siehe Abschnitt 4.4).

MONOTHERAPIE

Die nachfolgend genannten Nebenwirkungen, die möglicherweise aber wahrscheinlich auf die Gabe von Irinotecanhydrochlorid zurückzuführen sind, wurden an 765 Patienten unter einer Monotherapie in der empfohlenen Dosierung von 350 mg/m<sup>2</sup> erhoben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 5

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Monotherapie)**

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

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

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

**Neutropenie** wurde bei 78,7% der Patienten beobachtet und war bei 22,6% schwer (Neutrophilenzahl  $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>). Von den auswertbaren Zyklen wiesen 18% eine Neutrophilenzahl unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> auf, darunter 7,6% mit einer Anzahl von  $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>. Eine vollständige Erholung wurde gewöhnlich bis zum 22. Tag erreicht.

**Febrile Neutropenie** wurde bei 6,2% der Patienten und 1,7% der Zyklen beobachtet. Infektionen traten bei etwa 10,3% der Patienten (2,5% der Zyklen) auf, wobei diese bei etwa 5,3% der Patienten (1,1% der Zyklen) mit einer schweren Neutropenie im Zusammenhang standen und in zwei Fällen tödlich verliefen.

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

Eine **Thrombozytopenie** ( $< 100.000$  Zellen/mm<sup>3</sup>) wurde bei 7,4% der Patienten und 1,8% der Zyklen beobachtet, wobei bei 0,9% der Patienten und 0,2% der Zyklen Thrombozytenzahlen von  $\leq 50.000$  Zellen/mm<sup>3</sup> beobachtet wurden. Nahezu alle Patienten zeigten eine Erholung bis zum 22. Tag.

**Akutes cholinerges Syndrom**

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

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

<sup>a</sup> z.B. Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, systemische Candidiasis

<sup>b</sup> z.B. Herpes zoster, Influenza, Reaktivierung einer Hepatitis B, Kolitis durch Zytomegalievirus

\* 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.

**Asthenie** war bei weniger als 10 % der Patienten unter einer Monotherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu Irinotecanhydrochlorid konnte nicht eindeutig belegt werden.

**Pyrexie ohne eine Infektion** oder begleitende schwere Neutropenie trat bei 12 % unter einer Monotherapie auf.

**Laboruntersuchungen**

Bei der Monotherapie wurden vorübergehende, leichte bis mittelschwere Erhöhungen der Serumspiegel von Transaminasen bei 9,2 %, alkalischer Phosphatase bei 8,1 % und Bilirubin bei 1,8 % der Patienten ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Ein vorübergehender, leichter bis mäßiger Anstieg des Serumkreatininspiegels wurde bei 7,3 % der Patienten beobachtet.

**KOMBINATIONSTHERAPIE**

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecanhydrochlorid.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecanhydrochlorid durch Cetuximab beeinflusst wird oder umgekehrt. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z.B. 88 % akneiforme

Dermatitis). Über die Nebenwirkungen der Kombination von Irinotecanhydrochlorid mit Cetuximab siehe auch die Fachinformation von Cetuximab.

Folgende Nebenwirkungen sind bei Patienten, die mit einer Irinotecan/Capecitabin Kombinationstherapie behandelt wurden, zusätzlich oder häufiger als bei Patienten unter Capecitabin-Monotherapie beobachtet worden:

*Sehr häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade:* Thrombose/Embolie.

*Häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade:* Überempfindlichkeitsreaktion, myokardiale Ischämie/Myokardinfarkt;

*Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4:* Febrile Neutropenie.

Die vollständige Auflistung der Nebenwirkungen von Capecitabin finden Sie in der Fachinformation von Capecitabin.

Folgende Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 sind bei Patienten, die mit einer Irinotecan/Bevacizumab/Capecitabin-Kombinationstherapie behandelt wurden, zusätzlich oder häufiger als bei Patienten unter Capecitabin-Monotherapie beobachtet worden:

*Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4:* Neutropenie, Thrombose/Embolie, Hypertonie und kardiale Ischämie/Herzinfarkt.

Die vollständige Auflistung der Nebenwirkungen von Capecitabin und Bevacizumab finden Sie in der Fachinformation von Capecitabin bzw. Bevacizumab.

Hypertonie Grad 3 war das wichtigste signifikante Risiko im Zusammenhang mit der Kombination von Bevacizumab und Irinotecanhydrochlorid/5-FU/FA als Bolus.

Darüber hinaus gab es unter diesem Behandlungsplan eine geringe Zunahme der Chemotherapie-Nebenwirkungen Diarrhö und Leukopenie mit Schweregrad 3 bis 4, verglichen mit Patienten, die Irinotecanhydrochlorid/5-FU/FA als Bolus allein erhielten. Über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Fachinformation von Bevacizumab.

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

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

Siehe Tabelle oben

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

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

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Kombinationstherapie)**

Eine **schwere Diarrhö** wurde bei 13,1 % der Patienten, die den Empfehlungen zur Behandlung der Diarrhö folgten, beobachtet. Bei 3,9 % der auswertbaren Zyklen trat eine schwere Diarrhö auf.

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

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

**Neutropenie** wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % schwer (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>). Von den auswertbaren Zyklen wiesen 67,3 % eine Neutrophilenzahl unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> auf, darunter 2,7 % mit einer Anzahl von < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>. Eine vollständige Erholung wurde gewöhnlich innerhalb von 7–8 Tagen erreicht.

Febrile Neutropenie wurde bei 3,4 % der Patienten und 0,9 % der Zyklen beobachtet. Infektionen traten bei etwa 2 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) auf, wobei diese bei etwa 2,1 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) mit einer schweren Neutropenie im Zusammenhang standen; in einem Fall mit tödlichem Verlauf.

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

Eine **Thrombozytopenie** (< 100.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) wurde bei 32,6 % der Patienten und 21,8 % der Zyklen beobachtet, wobei keine schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) auftrat.

**Akutes cholinerges Syndrom**

Ein vorübergehendes, schweres akutes cholinerges Syndrom wurde bei 1,4 % der

Patienten unter einer Kombinationstherapie beobachtet.

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

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

**Laboruntersuchungen**

Vorübergehend erhöhte Serumspiegel (Grad 1 und Grad 2) entweder von SGOT, SGPT, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin wurden bei jeweils 15 %, 11 %, 11 % bzw. 10 % der Patienten ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Eine vorübergehende Erhöhung auf Grad 3 wurde bei 0 %, 0 %, 0 % und 1 % der entsprechenden Patienten beobachtet. Grad 4 wurde nicht beobachtet. In seltenen Fällen wurde über einen vorübergehenden Anstieg der Amylase und/oder Lipase berichtet.

Weiterhin wurde in seltenen Fällen über Hypokaliämie und Hyponatriämie berichtet, meistens im Zusammenhang mit dem Auftreten von Diarrhö und Erbrechen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen Berichte über Überdosierungen mit Dosen vor, die bis etwa zum Zweifachen der empfohlenen therapeutischen Dosis liegen und u. U. tödlich verlaufen können. Die dabei festgestellten Nebenwirkungen waren im Wesentlichen schwere Neutropenie und schwere Diarrhö.

Behandlung

Ein Antidot gegen Irinotecanhydrochlorid ist nicht bekannt. Die bestmögliche unterstützende Versorgung ist erforderlich, um eine Dehydratation aufgrund von Durchfall zu verhindern sowie zur Behandlung möglicher infektiöser Komplikationen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01CE02

Wirkmechanismus

Experimentelle Daten

Irinotecanhydrochlorid ist ein halbsynthetisches Derivat von Camptothecin. Es handelt sich um einen antineoplastischen Wirkstoff, der als spezifischer Hemmstoff der DNA-Topoisomerase I wirkt. Irinotecanhydrochlorid wird in den meisten Geweben durch Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich in gereinigter Topoisomerase I als aktiver als Irinotecanhydrochlorid und gegenüber mehreren humanen und murinen Tumorzelllinien als zytotoxischer als Irinotecanhydrochlorid erwies. Die Hemmung der

DNA-Topoisomerase I durch Irinotecanhydrochlorid oder SN-38 verursacht Einzelstrangbrüche in der DNA, welche die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Diese zytotoxische Wirkung erwies sich als zeitabhängig und S-Phase-spezifisch.

*In vitro* werden Irinotecanhydrochlorid und SN-38 von P-Glykoprotein (MDR) nicht signifikant erkannt, und Irinotecanhydrochlorid zeigte zytotoxische Aktivität gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien.

Weiterhin besitzt Irinotecanhydrochlorid *in vivo* eine breite Antitumorwirkung gegen murine Tumormodelle (P03 duktales Pankreas-Adenokarzinom, MA16/C-Mamma-Adenokarzinom, C38- und C51-Kolon-Adenokarzinome) sowie gegen humane Xenotransplantate (Co-4-Kolon-Adenokarzinom, Mx-1-Mamma-Adenokarzinom, ST-15- und SC-16-Magen-Adenokarzinome). Irinotecanhydrochlorid ist auch aktiv gegen Tumore, die das P-Glykoprotein (MDR) exprimieren (Doxorubicin- und Vincristin-resistente P388-Leukämien).

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

Klinische Daten

Kombinationstherapie: Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Kombinationstherapie mit Folinsäure und 5-Fluorouracil

Es wurde eine Phase-III-Studie an 385 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt. Die Patienten erhiel-

ten eine Erstlinientherapie, verabreicht entweder alle 2 Wochen (siehe Abschnitt 4.2) oder jede Woche. Im 2-wöchigen Therapie-schemata folgte auf die Verabreichung von 180 mg/m<sup>2</sup> Irinotecanhydrochlorid einmal alle 2 Wochen am Tag 1 eine Infusion von Folinsäure (200 mg/m<sup>2</sup> als 2-stündige intravenöse Infusion) und von 5-Fluorouracil (400 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Bolusinjektion, gefolgt von 600 mg/m<sup>2</sup> als 22-stündige intravenöse Infusion). Am Tag 2 wurden Folinsäure und 5-Fluorouracil in gleicher Dosierung und nach dem gleichen Therapie-schemata verabreicht. Im wöchentlichen Therapie-schemata folgte der Verabreichung von 80 mg/m<sup>2</sup> Irinotecanhydrochlorid eine Infusion von Folinsäure (500 mg/m<sup>2</sup> als 2-stündige intravenöse Infusion) und danach von 5-FU (2.300 mg/m<sup>2</sup> als 24-stündige intravenöse Infusion) über 6 Wochen.

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

Siehe Tabelle unten

Im wöchentlichen Therapie-schemata war die Inzidenz einer schweren Diarrhö 44,4 % bei mit Irinotecanhydrochlorid in Kombination mit 5-FU/FA behandelten Patienten und 25,6 % bei mit 5-FU/FA alleine behandelten Patienten. Die Inzidenz einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>) betrug 5,8 % bei mit Irinotecanhydrochlorid in Kombination mit 5-FU/FA behandelten Patienten und 2,4 % bei mit 5-FU/FA alleine behandelten Patienten.

Zusätzlich war die mediane Zeitspanne bis zur endgültigen Verschlechterung des Per-

	Kombiniertes Therapie-schemata (n = 198)		Wöchentliche Behandlung (n = 50)		Behandlung alle zwei Wochen (n = 148)	
	Irinotecan-HCl + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan-HCl + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan-HCl + 5-FU/FA	5-FU/FA
Ansprechrate (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-Wert	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediane Zeitspanne bis zur Progression (Monate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Wert	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Mediane Wirkungs-dauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		p = 0,043		NS	
Mediane Wirkungs- und Stabilisierungsdauer (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Wert	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediane Zeitspanne bis zum Therapieversagen (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Wert	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Mediane Überlebenszeit (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Wert	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5-FU: 5-Fluorouracil

FA: Folinsäure

NS: Nicht signifikant

\*: Gemäß Analyse der Per-Protokoll-Population



formance-Status in der Gruppe, die Irinotecanhydrochlorid in Kombination mit 5-FU/FA erhielten, signifikant länger als in der Gruppe, die 5-FU/FA allein erhielten ( $p = 0,046$ ).

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC QLQC30-Fragebogens ausgewertet. Der Zeitpunkt bis zur endgültigen Verschlechterung trat in den mit Irinotecanhydrochlorid behandelten Gruppen konstant später auf. Der allgemeine Gesundheitszustand/die Lebensqualität war, obgleich nicht signifikant, in der Irinotecanhydrochlorid-Kombinationsgruppe leicht besser. Dies zeigt, dass die Wirksamkeit von Irinotecanhydrochlorid im Rahmen einer Kombinationstherapie erreicht werden kann, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

**Kombinationstherapie mit Bevacizumab**

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

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie AVF2107g sind in der Tabelle oben rechts zusammengestellt.

**Kombinationstherapie mit Cetuximab**

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

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

**Kombinationstherapie mit Capecitabin**

Die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) sprechen für die Verwendung von Capecitabin in einer Initialdosis von 1.000 mg/m<sup>2</sup> (2 Wochen lang alle 3 Wochen) in Kombination mit Irinotecanhydrochlorid als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom. 820 Patienten wurden entweder zur sequentiellen Behandlung (n = 410) oder zu einer Kombinationstherapie (n = 410) randomisiert. Bei der sequentiellen Behand-

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotecanhydrochlorid/ 5-FU/FA Placebo	Arm 2 Irinotecanhydrochlorid/ 5-FU/FA Bevacizumab <sup>a</sup>
Fallzahl	411	402
Gesamtüberleben		
Mediane Überlebenszeit (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
Progressionsfreies Überleben		
Mediane Dauer (Monate)	6,2	10,6
Hazard-Ratio		0,54
p-Wert		< 0,0001
Gesamtansprechrates		
Rate (%)	34,8	44,8
95 % Konfidenzintervall	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-Wert		0,0036
Wirkungsdauer		
Mediane Dauer (Monate)	7,1	10,4
25. – 75. Perzentile (Monate)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

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

<sup>b</sup> Bezogen auf den Kontroll-Arm.

lung handelte es sich um eine Erstlinientherapie mit Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.250 mg/m<sup>2</sup>), eine Zweitlinientherapie mit Irinotecanhydrochlorid (350 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1) und eine Drittlinientherapie als Kombination von Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m<sup>2</sup>) mit Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus der Erstlinientherapie mit Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m<sup>2</sup>) in Kombination mit Irinotecanhydrochlorid (250 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1) (XELIRI) und der Zweitlinientherapie mit Capecitabin (14 Tage lang 2-mal täglich 1.000 mg/m<sup>2</sup>) und Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in dreiwöchigen

Abständen durchgeführt. Bei der Erstlinientherapie betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit in der Intent-to-Treat-Population 5,8 Monate (95 % KI, 5,1–6,2 Monate) für die Capecitabin-Monotherapie und 7,8 Monate (95 % KI, 7,0–8,3 Monate) für XELIRI ( $p = 0,0002$ ).

Die Daten einer Zwischenauswertung einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604) sprechen für die Verwendung von Capecitabin in einer Initialdosis von 800 mg/m<sup>2</sup> (2 Wochen lang alle 3 Wochen) in Kombination mit Irinotecanhydrochlorid und Bevacizumab als

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

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



Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom.

115 Patienten wurden zu Capecitabin in Kombination mit Irinotecanhydrochlorid (XELIRI) und Bevacizumab randomisiert: Capecitabin (2 Wochen lang 2-mal täglich 800 mg/m<sup>2</sup>, danach 7-tägige Therapiepause), 200 mg/m<sup>2</sup> Irinotecanhydrochlorid als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen am Tag 1 und 7,5 mg/kg Bevacizumab als 30- bis 90-minütige Infusion alle 3 Wochen am Tag 1.

Insgesamt 118 Patienten wurden in eine Behandlung mit Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab randomisiert: Capecitabin (2 Wochen lang 2-mal täglich 1.000 mg/m<sup>2</sup>, danach 7-tägige Therapiepause), 130 mg/m<sup>2</sup> Oxaliplatin als 2-stündige Infusion alle 3 Wochen am Tag 1 und 7,5 mg/kg Bevacizumab als 30- bis 90-minütige Infusion alle 3 Wochen am Tag 1. In der Intent-to-Treat-Population betrug die progressionsfreie Überlebenszeit nach 6 Monaten 80 % (XELIRI plus Bevacizumab) versus 74 % (XELOX plus Bevacizumab). Die Gesamtansprechrate (vollständig oder teilweise ansprechende Patienten) betrug 45 % (XELOX plus Bevacizumab) versus 47 % (XELIRI plus Bevacizumab).

**Monotherapie: Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms**

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

Siehe Tabelle unten

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

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, in denen wöchentlich eine Dosis von 125 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten für 4 aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause, verabreicht wurde. In diesen Studien betrug die mediane Zeitspanne bis zum Eintreten einer Progression

17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Verglichen mit dem 3-wöchentlichen Dosierungsschema wurde beim wöchentlichen Dosierungsschema bei 193 Patienten bei einer Anfangsdosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> ein ähnliches Sicherheitsprofil beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten flüssiger Stühle war Tag 11.

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

Die Wirksamkeit einer Kombination von Cetuximab mit Irinotecanhydrochlorid wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Mit dieser Kombinationstherapie wurden insgesamt 356 Patienten behandelt, die an einem EGFR-exprimierenden, metastasiertem kolorektalem Karzinom litten und kurz davor auf eine Irinotecanhydrochlorid enthaltende Chemotherapie nicht angesprochen hatten. Die Patienten hatten einen Karnofsky-Index von mindestens 60 % (bei der Mehrzahl lag ein Karnofsky-Index von  $\geq 80$  % vor).

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

IMCL CP02-9923: Gegenstand dieser einarmigen, offenen Studie war die Kombinationstherapie bei 138 Patienten.

Die Wirksamkeitsdaten aus diesen Studien sind nachfolgend zusammengestellt:

Siehe Tabelle auf Seite 10

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

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's-Syndrom) sind mit verringerter Aktivität dieser Enzyme assoziiert. Daten aus einer Metaanalyse deuten an, dass Einzelpersonen mit Crigler-Najjar-Syndrom (Typ 1 und 2) oder solche, die homozygot für UGT1A1\*28-Allele sind (Gilbert's-Syndrom), ein erhöhtes Risiko hämatologischer Toxizität haben (Grad 3 und 4), wenn zuvor Irinotecanhydrochlorid in mäßigen oder hohen Dosen verabreicht wurde (> 150 mg/m<sup>2</sup>). Eine Verbindung zwischen dem UGT1A1-Genotyp und dem Auftreten von durch Irinotecanhydrochlorid induzierter Diarrhö wurde nicht nachgewiesen.

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

Zu diesem Zeitpunkt liegen keine ausreichenden Daten vor, um auf den klinischen Nutzen des UGT1A1-Genotyps zu schlussfolgern.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m<sup>2</sup> betrug die mittlere maximale Plasmakonzentration von Irinotecanhydrochlorid und SN-38 7,7 µg/ml bzw. 56 ng/ml und die mittleren Werte der Fläche unter der Kurve (AUC) 34 µg h/ml bzw. 451 ng h/ml. Bei SN-38 ist generell eine große interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter zu beobachten.

Verteilung

Die Phase-I-Studie an 60 Patienten mit einem Dosierungsregime einer 30-minütigen intravenösen Infusion von 100 bis 750 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen zeigte ein Verteilungsvolumen im Steady State (Vss) von 157 l/m<sup>2</sup>.

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

Entf.: Entfällt

\*: Statistisch signifikanter Unterschied

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

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

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

**Biotransformation**

Massenbilanz- und metabolische Studien, die mit <sup>14</sup>C-markierter Substanz durchgeführt wurden, zeigten, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten Irinotecanhydrochlorid-Dosis unverändert ausgeschieden werden (33 % in den Faeces, hauptsächlich über die Galle, und 22 % über den Urin).

Auf zwei Stoffwechselwegen werden jeweils mindestens 12 % einer Dosis metabolisiert:

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

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

**Elimination**

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten, mit dem Dosierungsschema einer 30-minütigen intravenösen Infusion von 100 bis 750 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen, zeigte Irinotecanhydrochlorid ein zweiphasiges oder dreiphasiges Eliminationsprofil. Die mittlere Plasma-Clearance betrug 15 l/h/m<sup>2</sup>. Die mittlere Halbwertszeit im Plasma betrug in der ersten Phase des dreiphasigen Modells 12 Minuten, in der zweiten Phase 2,5 Stunden und in der terminalen Phase 14,2 Stunden. SN-38 zeigte ein zweiphasiges Eliminationsprofil mit einer mittleren Halbwertszeit in der terminalen Phase von 13,8 Stunden.

Bei Patienten mit einer Bilirubinämie zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des oberen Normalwerts ist die Irinotecanhydrochlorid-Clearance um ca. 40 % verringert. Bei diesen Patienten führt eine Irinotecanhydrochlorid-Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> zu einer Arzneimittel-exposition im Plasma, die der nach einer Dosis von 350 mg/m<sup>2</sup> bei Krebspatienten

mit normalen Leberwerten beobachteten vergleichbar ist.

**Linearität/Nichtlinearität**

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

**Pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehung(en)**

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Eine mutagene Wirkung von Irinotecanhydrochlorid und SN-38 konnte *in vitro* im Chromosomen-Aberrationstest an CHO-Zellen und *in vivo* im Mikronukleustest an Mäusen nachgewiesen werden.

Im Ames-Test war hingegen kein mutagenes Potenzial zu erkennen.

Bei Ratten, die 13 Wochen lang einmal wöchentlich mit einer Maximaldosis von 150 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden (das ist weniger als die Hälfte der für den Menschen empfohlenen Dosis), waren über einen Zeitraum von 91 Wochen nach Abschluss der Behandlung keine behandlungsbedingten Tumore festzustellen.

Bei Mäusen, Ratten und Hunden wurden Toxizitätsstudien nach einmaliger und mehrmaliger Verabreichung durchgeführt. Die wichtigsten toxischen Wirkungen betrafen das lymphatische und hämatopoetische

System. Bei Hunden wurde über eine verzögert einsetzende Diarrhö in Verbindung mit Atrophie und fokaler Nekrose der Darmschleimhaut berichtet. Ferner war bei Hunden eine Alopezie zu beobachten. Der Schweregrad dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel.

**Reproduktion**

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

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Sorbitol (Ph. Eur.)
- (S)-Milchsäure
- Natriumhydroxid
- Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Irinotecan onkovis ist kompatibel mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung und 5%iger Glucose-Lösung.

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

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

**Ungeöffnete Durchstechflasche**  
 4 Jahre

**Nach Verdünnung**

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung nach Herstellung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glucose-Lösung wurde für 12 Stunden bei 15 °C bis 25 °C und für 48 Stunden unter Lichtschutz bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeit und -bedingungen verantwortlich, die 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn die Verdünnung

hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

2-ml-Durchstechflasche aus Braunglas mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

6-ml-Durchstechflasche aus Braunglas mit 2 ml oder 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

20-ml-Durchstechflasche aus Braunglas mit 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die Durchstechflaschen sind mit einem Halobutylgummistopfen verschlossen.

Packungsgrößen:

1 Durchstechflasche à 2 ml Lösung

1 Durchstechflasche à 5 ml Lösung

1 Durchstechflasche à 15 ml Lösung

Bündelpackung mit 5 oder 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche à 2 ml Lösung.

Bündelpackung mit 5 oder 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche à 5 ml Lösung.

Bündelpackung mit 5 oder 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche à 15 ml Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

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

Zubereitung der intravenösen Infusionslösung

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

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

Die erforderliche Menge Irinotecan onkovis wird unter aseptischen Bedingungen mit einer kalibrierten Spritze aus der Durchstechflasche entnommen und in einen 250-ml-Infusionsbeutel oder eine 250-ml-Infusionsflasche injiziert, die entweder 9 mg/ml Natriumchlorid-Lösung (0,9%) oder 50 mg/ml Glucose-Lösung (5%) enthält. Die Infusionslösung sollte dann durch manuelles Drehen gründlich gemischt werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den Krankenhausvorschriften für zytostatische Wirkstoffe und nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

onkovis GmbH  
Grube 45  
82377 Penzberg  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

78680.00.00

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

18.08.2009 / 12.03.2014

**10. STAND DER INFORMATION**

08/2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt