

## Fachinformation

### Irinotecan Hikma 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irinotecan Hikma 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

#### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml des Konzentrates enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O, entsprechend 17,33 mg/ml Irinotecan.

Jede 2 ml enthält 40 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O.

Jede 5 ml enthält 100 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O.

Jede 15 ml enthält 300 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O.

Jede 25 ml enthält 500 mg Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O.

##### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

45 mg/ml Sorbitol (E 420)

0,138 mg/ml Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur intravenösen Anwendung. Irinotecan Hikma ist eine klare gelbe Lösung mit einem pH-Wert von 3,0 – 4,0. Osmolalität: 265 – 350 mosmol/kg.

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

##### 4.1 Anwendungsgebiete

Irinotecan Hikma ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom angezeigt:

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

Irinotecan in Kombination mit Cetuximab ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-exprimierendem metastasiertem kolorektalem Karzinom vom RAS Wildtyp, die zuvor keine Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben oder nach Versagen einer Irinotecan einschließenden zytotoxischen Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab ist angezeigt zur *First-Line*-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums.

In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab wird Irinotecan als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Krebs angewendet.

## 4.2 **Dosierung und Art der Anwendung**

Nur für Erwachsene.

Dieses Arzneimittel wird nach Verdünnung in eine periphere oder zentrale Vene infundiert.

### Dosierung

#### **Empfohlene Dosierung**

##### Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten)

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

##### Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten)

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

- Irinotecan Hikma plus 5-FU/FA im zweiwöchentlichen Schema.

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

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

In der Regel wird die gleiche Irinotecan-Dosis angewendet, die in den letzten Zyklen des vorherigen Irinotecan enthaltenden Regimes verabreicht wurde. Irinotecan darf nicht früher als 1 Stunde nach Ende der Cetuximab-Infusion verabreicht werden.

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

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

#### **Dosisanpassungen**

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

Zu Beginn einer nachfolgenden Infusionstherapie muss die Dosis von Irinotecan Hikma und gegebenenfalls von 5-FU dem schlimmsten unter der vorausgegangenen Infusion beobachteten Grad an Nebenwirkungen entsprechend verringert werden. Die Behandlung muss um 1 bis 2 Wochen verschoben werden, um eine Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Bei den folgenden Nebenwirkungen sollte eine Dosisreduktion von 15 bis 20 % für Irinotecan Hikma und/oder gegebenenfalls 5-FU erfolgen:

- Hämatologische Toxizität (Neutropenie Grad 4, febrile Neutropenie (Neutropenie Grad 3 – 4 und Fieber Grad 2 – 4), Thrombozytopenie und Leukopenie (Grad 4)).
- Nicht-hämatologische Toxizität (Grad 3 – 4).

Den Empfehlungen zur Dosismodifikation von Cetuximab, wenn in Kombination mit Irinotecan Hikma verabreicht, ist der Produktinformation dieses Arzneimittels entsprechend nachzukommen.

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 Hikma sollte fortgesetzt werden bis eine objektive Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

### **Besondere Patientengruppen**

#### **Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion**

Bei Monotherapie: Bei Patienten mit einem Performance Status  $\leq 2$  richtet sich die Anfangsdosis von Irinotecan Hikma nach dem Bilirubin-Spiegel im Blut (bis zum 3-fachen des oberen Normalwertes (ULN)). Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit größer als 50 % ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt 5.2) und dadurch das Risiko einer Hämatotoxizität erhöht.

Deshalb ist bei dieser Patientenpopulation eine wöchentliche Kontrolle des kompletten Blutbildes durchzuführen.

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

Es sind keine Daten verfügbar zu Patienten mit Leberfunktionseinschränkung, die mit Irinotecan in der Kombinationstherapie behandelt wurden.

#### **Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion**

Irinotecan wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion empfohlen, da in dieser Population keine 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 Population aufgrund der größeren Häufigkeit verminderter biologischer Funktionen sorgfältig gewählt werden. Diese Population bedarf einer intensiveren Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Kinder und Jugendliche**

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

#### **Art der Anwendung**

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels: Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und/oder intestinale Obstruktion (siehe Abschnitt 4.4)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 und 4.4)
- Bilirubinwerte über dem 3-fachen des oberen Normalwertes (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Knochenmarkinsuffizienz
- 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 wird auf die Produktinformationen dieser Arzneimittel verwiesen.

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

Die Anwendung von Irinotecan Hikma ist auf Einrichtungen zu beschränken, die auf die Verabreichung zytotoxischer Chemotherapien spezialisiert sind, und darf nur unter der Aufsicht eines für die Anwendung von Chemotherapien zur Behandlung von Krebserkrankungen qualifizierten Arztes erfolgen.

Angesichts der Art und der Inzidenz unerwünschter Ereignisse darf Irinotecan Hikma in folgenden Fällen nur verordnet werden, nachdem der erwartete Nutzen gegen die möglichen therapeutischen Risiken abgewägt wurde:

- Bei Patienten, die einen Risikofaktor aufweisen, insbesondere solchen mit einem WHO Performance Status = 2.
- In den wenigen seltenen Fällen, in denen es für unwahrscheinlich gehalten wird, dass die Patienten die Empfehlungen bezüglich der Handhabung unerwünschter Ereignisse befolgen (Notwendigkeit einer sofortigen und anhaltenden antidiarrhoischen Behandlung zusammen mit einer hohen Flüssigkeitszufuhr zu Beginn einer verzögert einsetzenden Diarrhö). Für solche Patienten wird eine strenge stationäre Überwachung empfohlen.

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

### **Verzögert einsetzende Diarrhö**

Die Patienten sind auf das Risiko einer verzögert einsetzenden Diarrhö, die mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan und zu jeder Zeit vor dem nächsten Zyklus auftreten kann, hinzuweisen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhlgangs war bei der Monotherapie Tag 5 nach der Infusion von Irinotecan. Die Patienten müssen ihren Arzt schnell über das Auftreten einer Diarrhö informieren und sofort mit der entsprechenden Therapie beginnen.

Patienten mit erhöhtem Diarrhö-Risiko sind jene, die eine vorhergehende Strahlenbehandlung des Abdomens/Beckens erhalten haben, jene mit Hyperleukozytose vor Behandlungsbeginn, jene mit einem Performance-Status von  $\geq 2$  und Frauen. Eine Diarrhö kann, wenn nicht richtig behandelt, lebensbedrohlich sein, besonders wenn der Patient begleitend neutropenisch ist.

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt, soll der Patient beginnen, große Mengen elektrolythaltiger Getränke zu trinken, und eine geeignete anti diarrhöische Therapie muss sofort eingeleitet werden. Diese anti diarrhöische Therapie wird von der Fachabteilung verordnet, in der Irinotecan verabreicht wurde. Die Patienten sollten die verordneten Arzneimittel nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erhalten, so dass sie die Diarrhö behandeln können, sobald diese auftritt. Außerdem müssen sie ihren Arzt oder die Fachabteilung, die Irinotecan verabreicht hat, informieren, wenn/falls eine Diarrhö auftritt.

Die gegenwärtig empfohlene anti diarrhöische Behandlung besteht aus hohen Dosen von Loperamid (4 mg für die erste Einnahme und dann 2 mg alle 2 Stunden). Diese Behandlung muss nach dem letzten flüssigen Stuhl für 12 Stunden fortgesetzt und darf nicht abgeändert werden. Wegen des Risikos eines paralytischen Ileus darf Loperamid in dieser Dosierung in keinem Fall länger als 48 aufeinanderfolgende Stunden verabreicht werden, aber auch nicht weniger als 12 Stunden.

Neben der anti diarrhöischen Behandlung sollte prophylaktisch ein Breitband-Antibiotikum gegeben werden, wenn die Diarrhö mit einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl  $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>) verbunden ist.

Neben der antibiotischen Behandlung wird für die Handhabung der Diarrhö in den folgenden Fällen eine stationäre Aufnahme empfohlen:

- Diarrhö verbunden mit Fieber
- Schwere Diarrhö (die eine intravenöse Hydratation erfordert)
- Diarrhö, die nach Beginn einer hochdosierten Loperamid-Therapie über 48 Stunden hinaus fortbesteht

Loperamid sollte nicht prophylaktisch gegeben werden, auch nicht bei Patienten, die in vorherigen Behandlungszyklen eine verzögert einsetzende Diarrhö hatten.

Bei Patienten, die eine schwere Diarrhö hatten, wird für nachfolgende Behandlungszyklen eine Reduktion der Dosis 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 Irinotecan-Behandlung wird eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbilds empfohlen. Die Patienten sollten Kenntnis über das Risiko einer Neutropenie und die Bedeutung von Fieber haben. Eine febrile Neutropenie (Temperatur > 38 °C und Neutrophilenzahl  $\leq 1.000$  Zellen/mm<sup>3</sup>) ist dringend im Krankenhaus mit intravenösen Breitband-Antibiotika zu behandeln.

Bei Patienten mit schweren hämatologischen Auswirkungen wird für nachfolgende Behandlungszyklen eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

#### **Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität**

Patienten, die langsame UGT1A1-Metabolisierer sind, wie z. B. Patienten mit dem Gilbert-Syndrom (z. B. homozygot für UGT1A1\*28- oder \*6-Varianten), haben nach einer Irinotecan-Behandlung ein erhöhtes Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö. Dieses Risiko steigt mit der Dosis von Irinotecan. Obwohl eine genaue Reduktion der Anfangsdosis nicht festgelegt wurde, sollte eine geringere Irinotecan-Anfangsdosis bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, denen Dosen von über 180 mg/m<sup>2</sup> verabreicht werden, oder die geschwächt sind. Für Dosisempfehlungen bei dieser Patientenpopulation sollten die geltenden klinischen Richtlinien berücksichtigt werden. Spätere Dosen können je nach individueller Verträglichkeit der Behandlung erhöht werden. Eine UGT1A1-Genotypisierung kann zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö eingesetzt werden. Der klinische Nutzen einer Genotypisierung vor der Behandlung ist jedoch ungewiss, da der UGT1A1-Polymorphismus nicht die gesamte Toxizität einer Irinotecan-Therapie bestimmt. (siehe Abschnitt 5.2).

#### **Beinträchtigung der Leberfunktion**

Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Behandlungszyklus müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten, die vom 1,5- bis zum 3-fachen des oberen Normalwertes (ULN) reichen, ist, aufgrund der Abnahme der Clearance von Irinotecan (siehe Abschnitt 5.2) und des dadurch erhöhten Risikos einer Hämatotoxizität in dieser Patientengruppe, eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbilds durchzuführen. Bei Patienten mit einem Bilirubinwert über dem 3-fachen des oberen Normalwertes (ULN) darf Irinotecan Hikma nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### **Übelkeit und Erbrechen**

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

**Akutes cholinerges Syndrom**

Wenn ein akutes cholinerges Syndrom auftritt (definiert als früh einsetzende Diarrhö und verschiedene andere Signale und Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Miosis und erhöhter Speichelfluss) sollte Atropinsulfat (250 µg subkutan) verabreicht werden, sofern nicht klinisch kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.8).

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Asthma. Bei Patienten, bei denen ein akutes und schweres cholinerges Syndrom auftrat, wird bei nachfolgenden Dosen von Irinotecan die prophylaktische Anwendung von Atropinsulfat empfohlen.

**Respiratorische Funktionsstörungen**

Unter der Therapie mit Irinotecan kann es gelegentlich zu einer interstitiellen Lungenerkrankung kommen, die sich in Form von Lungeninfiltraten darstellt. Eine interstitielle Lungenerkrankung kann tödlich verlaufen. Risikofaktoren, die möglicherweise mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, schließen die Anwendung lungentoxischer Arzneimittel, einer Strahlenbehandlung und koloniestimulierender Faktoren ein. Patienten mit Risikofaktoren müssen vor und während der Irinotecan-Therapie engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden.

**Extravasation**

Obwohl Irinotecan kein bekannt gewebesnekrotisierendes Arzneimittel ist, ist Vorsicht geboten, um Extravasation zu vermeiden. 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 von Irinotecan Hikma in dieser Patientengruppe mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

**Chronisch entzündliche Darmerkrankung und/oder Darmverschluss**

Die Patienten dürfen bis zur Beseitigung des Darmverschlusses nicht mit Irinotecan Hikma 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 Irinotecan erhöht. Bei der Behandlung von Patienten mit einer ausgedehnten vorangegangenen Strahlenbehandlung (z. B. Bestrahlung von > 25 % des

Knochenmarks und innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Irinotecan) ist Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann bei dieser Population notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2).

### **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.

### **Gefäßerkrankungen**

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

### **Sonstiges**

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).

In seltenen Fällen wurde bei Patienten, bei denen Dehydratation im Zusammenhang mit Durchfall und/oder Erbrechen oder Sepsis auftrat, Niereninsuffizienz, Hypotonie oder Herz-Kreislauf-Versagen beobachtet.

### Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter/Männern

Aufgrund der möglichen Genotoxizität sind weibliche Patienten im gebärfähigen Alter anzuweisen, während der Behandlung und bis 6 Monate nach der letzten Dosis von Irinotecan eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Aufgrund der möglichen Genotoxizität sind männliche Patienten mit weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter anzuweisen, während der Behandlung und bis 3 Monate nach der letzten Dosis von Irinotecan eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

### **Stillzeit**

**Aufgrund möglicher Nebenwirkungen bei Säuglingen ist das Stillen für die Dauer der Irinotecan-Therapie zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).**

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (siehe Abschnitt 2). Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz (HIF) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Bei Babys und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar. Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Dieses Arzneimittel enthält 45 mg Sorbitol in jedem Milliliter Lösung, entsprechend 90 mg/2 ml, 225 mg/5 ml, 675 mg/15 ml und 1125 mg/25 ml.

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

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

##### Gleichzeitige Anwendung ist 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 3A4 (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 reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid und einer verringerten pharmakodynamischen Wirkung. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-induzierenden Antikonvulsiva zu einer reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan, SN-38 und SN-38-Glucuronid führt und die pharmakodynamische Wirkung verringert. Der Einfluss solcher Antikonvulsiva zeigte sich in einer Abnahme der AUC von SN-38 und SN-38-Glucuronid um 50 % oder mehr. Neben der Induktion von Cytochrom P450 3A4-Enzymen könnte eine verstärkte Glucuronidierung sowie eine verstärkte biliäre Exkretion bei der reduzierten Exposition gegenüber Irinotecan und seinen Metaboliten eine Rolle spielen. Außerdem mit Phenytoin: Risiko der Exacerbation von Krampfanfällen, die aus verminderter digestiver Phenytoin-Absorption resultieren, verursacht durch zytotoxische Arzneimittel.

**Starke CYP3A4-Inhibitoren:** (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Proteasehemmer, Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin) Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol im Vergleich zur alleinigen Gabe von Irinotecan zu einer Verminderung der AUC von APC um 87 % und einer Erhöhung der AUC von SN-38 um 109 % führte.

**UGT1A1-Inhibitoren:** (z. B. Atazanavir, Ketoconazol, Regorafenib) Risiko einer erhöhten systemischen Exposition von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan. Behandelnde Ärzte sollten dies beachten, wenn die Kombination unvermeidlich ist.

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

Risiko für einen Anstieg der Irinotecan-Toxizität aufgrund einer Verminderung des Stoffwechsels von Irinotecan durch Crizotinib oder Idelalisib.

Vorsicht bei der Anwendung

**Vitamin-K-Antagonisten:** Erhöhtes Risiko für Blutungen und thrombotische Ereignisse bei Tumorerkrankungen. Wenn Vitamin-K-Antagonisten angezeigt sind, wird eine häufigere Überwachung der INR (International Normalised Ratio) notwendig.

Zu beachtende gleichzeitige Anwendung

**Immunsuppressiva** (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 Anticholinesterase-Aktivität aufweist, kann die neuromuskulär blockierende Wirkung von Suxamethonium verlängert und die neuromuskuläre Blockade von nicht depolarisierenden Arzneimitteln antagonisiert werden.

Andere Kombinationstherapien

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

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

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

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

4.6

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Empfängnisverhütung**

Aufgrund der möglichen Genotoxizität sind weibliche Patienten im gebärfähigen Alter anzuweisen, während der Behandlung und bis 6 Monate nach der letzten Dosis von Irinotecan eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der möglichen Genotoxizität sind männliche Patienten mit weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter anzuweisen, während der Behandlung und bis 3 Monate nach der letzten Dosis von Irinotecan eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

**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 dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf eine Behandlung mit Irinotecan nur nach Ausschluss einer Schwangerschaft eingeleitet werden. Eine Schwangerschaft ist zu vermeiden, wenn einer der Partner Irinotecan erhält.

### **Stillzeit**

Die vorliegenden Erfahrungen sind begrenzt, deuten aber darauf hin, dass Irinotecan und dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund möglicher unerwünschter Wirkungen beim Säugling ist das Stillen für die Dauer der Behandlung mit Irinotecan zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### **Fertilität**

Es liegen keine Informationen für den Menschen bezüglich des Effekts von Irinotecan auf die Fertilität vor. Bei Tieren wurden Nebenwirkungen von Irinotecan auf die Fertilität des Nachwuchses dokumentiert (siehe Abschnitt 5.3). Vor Beginn der Anwendung von Irinomedac ist zu erwägen, die Patienten auf eine Konservierung von Keimzellen hinzuweisen.

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

Irinotecan hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten vor der Möglichkeit von Schwindel oder Sehstörungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Irinotecan Hikma auftreten können, gewarnt und angewiesen werden, nicht Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome auftreten.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### **KLINISCHE STUDIEN**

Informationen zu Nebenwirkungen entstammen in hohem Maße Studien bei metastasiertem Kolonkarzinom; die Häufigkeiten sind unten angegeben. Es ist davon auszugehen, dass die Nebenwirkungen bei anderen Indikationen ähnlich denen bei Kolonkarzinom sind.

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

Neutropenie ist ein dosislimitierender toxischer Effekt. Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ; die mediane Dauer bis zum Nadir betrug 8 Tage, egal ob bei Anwendung als Monotherapie oder als Kombinationstherapie.

Sehr häufig wurde ein schweres transientes akutes cholinergisches Syndrom beobachtet.

Die hauptsächlichen Symptome wurden definiert als frühe Diarrhö und verschiedene andere Symptome wie Abdominalschmerz, Schwitzen, Myosis und vermehrter Speichelfluss, die während der Infusion von CAMPTO oder

innerhalb der ersten 24 Stunden danach auftraten. Diese Symptome verschwinden nach Gabe von Atropin (siehe Abschnitt 4.4).

**MONOTHERAPIE**

Die folgenden Nebenwirkungen, für die ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Gabe von Irinotecan gesehen wird, wurden von 765 Patienten bei der empfohlenen Dosis von 350 mg in der Monotherapie berichtet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000).

<b>Nebenwirkungen, berichtet unter Irinotecan-Monotherapie (350 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen)</b>		
<b>Systemorganklasse nach MedDRA</b>	<b>Häufigkeitsgruppe</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie
	Sehr häufig	Anämie
	Häufig	Thrombozytopenie
	Häufig	febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Cholinerges Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö
	Sehr häufig	Erbrechen
	Sehr häufig	Übelkeit
	Sehr häufig	Bauchschmerzen
	Häufig	Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung
	Sehr häufig	Pyrexie
	Sehr häufig	Asthenie
Untersuchungen	Häufig	Serumkreatinin erhöht
	Häufig	Transaminasen (SGPT und SGOT) erhöht
	Häufig	Bilirubin erhöht
	Häufig	alkalische Phosphatase im Serum erhöht

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (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 an Tag 5 nach der Infusion von Irinotecan.

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

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

**Neutropenie** wurde bei 78,7 % der Patienten beobachtet und war bei 22,6 % schwer (Neutrophile  $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>). In den auswertbaren Zyklen traten in 18 % Neutrophilenzahlen unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> auf, darunter 7,6 % mit Neutrophilenzahlen unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup>. An Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

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

**Infektionen** traten bei etwa 10,3 % der Patienten auf (2,5 % der Zyklen). Sie standen bei etwa 5,3 % der Patienten (1,1 % der Zyklen) im Zusammenhang mit schwerer Neutropenie, in 2 Fällen nahmen sie einen tödlichen Ausgang.

**Über eine Anämie** wurde bei etwa 58,7 % der Patienten berichtet (8 % mit Hämoglobinwerten  $< 8$  g/100 ml und 0,9 % mit Hämoglobinwerten  $< 6,5$  g/100 ml).

**Thrombozytopenie** ( $< 100.000$  Zellen/mm<sup>3</sup>) wurde bei 7,4 % der Patienten und 1,8 % der Zyklen beobachtet. Dabei wiesen 0,9 % der Patienten in 0,2 % der Zyklen Thrombozytenzahlen  $\leq 50.000$  Zellen/mm<sup>3</sup> auf. Fast alle Patienten zeigten an Tag 22 eine Rekonstitution.

#### **Akutes cholinerges Syndrom**

Ein vorübergehendes schweres akutes cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der Patienten beobachtet.

**Asthenie** war bei weniger als 10 % der Patienten in der Monotherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu Irinotecan konnte nicht klar belegt werden.

**Pyrexier ohne Infektion** oder begleitende schwere Neutropenie traten bei 12 % der Patienten in der Monotherapie auf.

#### **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 progrediente Lebermetastasen beobachtet.

Vorübergehendes und mildes bis mäßiges Ansteigen des Serum-Kreatininspiegels wurde bei 7,3 % der Patienten beobachtet.

#### **KOMBINATIONSTHERAPIE**

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab oder umgekehrt beeinflusst wird. Die bei

Kombination mit Cetuximab zusätzlich beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den für Cetuximab erwarteten Effekten (z. B. 88 % akneiforme Dermatitis). Über die Nebenwirkungen der Kombination von Irinotecan mit Cetuximab informieren Sie sich bitte ausschließlich in der Fachinformation.

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, myokardiale 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.

Hypertonie mit Schweregrad 3 war das hauptsächlich bedeutende Risiko im Zusammenhang mit der zusätzlichen Gabe von Bevacizumab zu einem Bolus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure. Zusätzlich gab es einen geringen Anstieg Chemotherapie-Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 von Diarrhö und Leukopenie bei diesem Regime verglichen mit Patienten, die eine Bolusdosis Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure alleine erhielten. Weitere Information über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab entnehmen Sie bitte der jeweiligen Fachinformation von Bevacizumab.

Irinotecan wurde in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei metastasiertem Kolorektalkrebs untersucht.

Sicherheitsdaten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien zeigen sehr häufig beobachtete NCI der Grade 3 oder 4, möglicherweise oder wahrscheinlich zusammenhängende Nebenwirkungen des Blutes und Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.

Die folgenden Nebenwirkungen, welche möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von Irinotecan zurückzuführen sind, wurden bei 145 Patienten berichtet, die mit Irinotecan in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure alle 2 Wochen mit der empfohlenen Dosierung von 180 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden.

<b>Nebenwirkungen, berichtet unter Irinotecan-Kombinationstherapie (180 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen)</b>		
<b>Systemorganklasse nach MedDRA</b>	<b>Häufigkeitsgruppe</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie
	Sehr häufig	Neutropenie
	Sehr häufig	Anämie
	Häufig	febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Cholinerges Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö
	Sehr häufig	Erbrechen
	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Bauchschmerzen
	Häufig	Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung
	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Pyrexie
Untersuchungen	Sehr häufig	Transaminasen (ALT und AST) erhöht
	Sehr häufig	Bilirubin im Blut erhöht
	Sehr häufig	alkalische Phosphatase im Serum erhöht

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (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.

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

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

**Neutropenie** wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % der Patienten schwer (Neutrophile < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>). In den auswertbaren Zyklen traten in 67,3 % Neutrophilenzahlen unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup> auf, darunter 2,7 % mit Neutrophilenzahlen unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup>. Innerhalb von 7 bis 8 Tagen war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

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

**Infektionen** traten bei etwa 2 % der Patienten auf (0,5 % der Zyklen). Sie standen bei etwa 2,1 % der Patienten (0,5 % der Zyklen) im Zusammenhang mit schwerer Neutropenie, in einem Fall mit tödlichem Ausgang.

Über eine **Anämie** wurde bei etwa 97,2 % der Patienten berichtet (2,1 % mit Hämoglobinwerten < 8 g/100 ml).

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

#### **Akutes cholinerges Syndrom**

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

**Asthenie** war bei 6,2 % der Patienten in der Kombinationstherapie schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang zu Irinotecan konnte nicht klar belegt werden.

**Pyrexie ohne Infektion** oder begleitende schwere Neutropenie traten bei 6,2 % der Patienten in der Kombinationstherapie auf.

#### **Laboruntersuchungen**

Vorübergehendes Ansteigen (Grad 1 und 2) der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei fehlenden progredienten Lebermetastasen wurde bei 15 %, 11 %, 11 % bzw. 10 % der Patienten beobachtet. Vorübergehende Grade 3 wurden bei 0 %, 0 %, 0 % bzw. 1 % der Patienten beobachtet. Kein Grad 4 wurde beobachtet.

Anstiege von Amylase und/oder Lipase wurden sehr selten berichtet. Seltene Fälle von Hypokaliämie und Hyponatriämie wurden zumeist in Verbindung mit Diarrhö und Erbrechen berichtet.

#### **WEITERE NEBENWIRKUNGEN BERICHTET IN KLINISCHEN STUDIEN MIT WÖCHENTLICHEM IRINOTECAN-REGIME**

Die folgenden zusätzlichen arzneimittelbezogenen Ereignisse wurden in klinischen Studien mit Irinotecan berichtet: Schmerz, Sepsis, Rektalstörung, gastrointestinaler Candida-Befall, Hypomagnesiämie, Hautausschlag, kutane Zeichen, anormaler Gang, Verwirrtheit, Kopfschmerz, Synkope, Hitzewallung, Bradykardie, Harnwegsinfektion, Brustschmerzen, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Extravasation, Tumorlyse-Syndrom, kardiovaskuläre Störungen (Angina pectoris, Herzstillstand, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, periphere Gefäßstörung, Gefäßstörung), thrombembolische Ereignisse (arterielle Thrombose, zerebraler Infarkt, zerebrovaskulärer Insult, tiefe Venenthrombose, periphere Embolie, Lungenembolie, Thrombophlebitis, Thrombose und plötzlicher Tod) (siehe Abschnitt 4.4).

#### **ERFAHRUNGEN NACH MARKTEINFÜHRUNG**

Die Häufigkeiten der Erfahrungen nach Markteinführung sind nicht bekannt

(können aus den verfügbaren Daten nicht bestimmt werden).

<b>Systemorganklasse nach MedDRA</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudomembranöse Kolitis, von denen eine als bakteriell bedingt dokumentiert wurde (<i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Pilzinfektionen<sup>a</sup></li> <li>• Virusinfektionen<sup>b</sup></li> </ul>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozytopenie mit Anti-Thrombozyten-Antikörpern</li> </ul>
Erkrankungen des Immunsystems	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensitivität</li> <li>• anaphylaktische Reaktion</li> </ul>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dehydratation (aufgrund von Diarrhö und Erbrechen)</li> <li>• Hypovolämie</li> </ul>
Erkrankungen des Nervensystems	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sprachstörungen generell transienter Natur, in einigen Fällen war das Ereignis verbunden mit dem cholinergen Syndrom, beobachtet während und kurz nach Infusion von Irinotecan</li> <li>• Parästhesie</li> <li>• Unwillkürliche Muskelkontraktionen</li> </ul>
Herzerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertonie (während und nach Infusion)</li> <li>• Herz-Kreislauf-Versagen*</li> </ul>
Gefäßerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie*</li> </ul>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<ul style="list-style-type: none"> <li>• interstitielle Lungenerkrankung, die sich als Lungeninfiltrate zeigt, kommt gelegentlich bei Irinotecan-Therapie vor; frühe Effekte wie Dyspnoe wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4)</li> <li>• Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.4)</li> <li>• Schluckauf</li> </ul>

Systemorganklasse nach MedDRA	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intestinale Verstopfung</li> <li>• Ileus: Fälle von Ileus ohne vorhergehende Kolitis wurden berichtet</li> <li>• Megakolon</li> <li>• gastrointestinale Blutung</li> <li>• Kolitis; in einigen Fällen erschwert durch Ulzeration, Blutung, Ileus oder Infektion</li> <li>• Typhlitis</li> <li>• ischämische Kolitis</li> <li>• ulzerative Kolitis</li> <li>• symptomatisch oder asymptomatisch erhöhte Pankreasenzyme</li> <li>• intestinale Perforation</li> </ul>
Leber- und Gallenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hepatische Steatose</li> <li>• Steatohepatitis</li> </ul>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hautreaktionen</li> </ul>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krämpfe</li> </ul>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierenfunktionsstörung und akutes Nierenversagen generell bei Patienten mit Infektionen und/oder reduziertem Volumen aufgrund schwerer gastrointestinaler Toxizität*</li> <li>• Niereninsuffizienz*</li> </ul>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktionen an der Infusionsstelle</li> </ul>
Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amylase erhöht</li> <li>• Lipase erhöht</li> <li>• Hypokaliämie</li> <li>• Hyponatriämie meistens verbunden mit Diarrhö und Erbrechen</li> <li>• erhöhte Transaminasespiegel (z. B. AST und ALT) ohne progredienten Lebermetastasen wurden sehr selten berichtet</li> </ul>

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

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

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

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 gibt Berichte von Überdosierungen nach Dosen von bis zu etwa dem Zweifachen der empfohlenen therapeutischen Dosis, die tödlich sein können. Die signifikantesten Nebenwirkungen waren schwere Neutropenie und schwere Diarrhö.

##### Behandlung

Ein Antidot für Irinotecan ist nicht bekannt. Es sollten maximal unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, um einer Dehydratation infolge einer Diarrhö vorzubeugen und infektiöse Komplikationen zu behandeln.

### 5. **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### 5.1 **PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN**

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

##### Wirkmechanismus

##### **Experimentelle Daten:**

Irinotecan ist ein halbsynthetisches Derivat von Camptothecin. Es ist ein antineoplastischer Wirkstoff, der als spezifischer Inhibitor der DNA-Topoisomerase I agiert. Es wird in den meisten Geweben durch die Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, das sich in gereinigter Topoisomerase I als aktiver als Irinotecan und gegen verschiedene murine und humane Tumorzelllinien als zytotoxischer als Irinotecan erwies. Die Hemmung der DNA-Topoisomerase I durch Irinotecan oder SN-38 induziert Einzelstrang-DNA-Läsionen, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Diese zytotoxische Aktivität erwies sich als zeitabhängig und war spezifisch für die S-Phase.

*In vitro* wurden Irinotecan und SN-38 durch das P-Glycoprotein MDR nicht signifikant beeinflusst und zeigten zytotoxische Aktivitäten gegen Doxorubicin- und Vinblastin-resistente Zelllinien.

Zudem besitzt Irinotecan eine breite Antitumoraktivität gegen murine Tumormodelle (P03 Adenokarzinom am Ductus pancreaticus, MA16/C Mamma-Adenokarzinom, C38 und C51 Kolon-Adenokarzinome) und gegen humane 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 aufweisen (Vincristin- und Doxorubicin-resistente P388-Leukämien).

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

## Klinische Daten

### Bei der Kombinationstherapie als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs

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

Eine Phase-III-Studie wurde mit 385 nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt, die entweder mit dem 2-wöchentlichen oder dem wöchentlichen Dosierungsschema behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.2). Bei dem 2-wöchentlichen Schema folgte an Tag 1 der Verabreichung von Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> einmal alle 2 Wochen eine Infusion von Folinsäure (200 mg/m<sup>2</sup> als 2-stündige intravenöse Infusion) und mit 5-Fluorouracil (400 mg/m<sup>2</sup> als intravenöser Bolus, gefolgt von 600 mg/m<sup>2</sup> als 22-stündige intravenöse Infusion). An Tag 2 werden Folinsäure und 5-Fluorouracil in gleicher Dosierung und nach dem gleichen Schema wiederholt. Bei dem wöchentlichen Schema folgte der Verabreichung von 80 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan eine Infusion mit Folinsäure (500 mg/m<sup>2</sup> als 2-stündige intravenöse Infusion) und anschließend mit 5-Fluorouracil (2.300 mg/m<sup>2</sup> als 24-stündige intravenöse Infusion) über 6 Wochen.

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

	Kombinierte Regimes (n = 198)		Wöchentliches Regime (n = 50)		Zweiwöchentliches Regime (n = 148)	
	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan +5-FU/FA	5-FU/FA
Responserate (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-Wert	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediane Zeit bis zur Progression (Monate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Werte	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Mediane Responsedauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	NS		p = 0,043		NS	
Mediane Dauer der Response und Stabilisierung (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Wert	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediane Zeit bis zum Therapie- versagen (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Wert	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Medianes Überleben (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

Bei dem wöchentlichen Schema betrug die Inzidenz einer schweren Diarrhö 44,4 % bei den mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelten Patienten und 25,6 % bei den mit 5-FU/FA allein behandelten Patienten. Die Inzidenz einer

schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>) betrug 5,8 % bei den mit Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FA behandelten Patienten und 2,4 % bei den mit 5-FU/FA allein behandelten Patienten. Zusätzlich war die mediane Zeit bis zu einer definitiven Verschlechterung des Performance Status in der Irinotecan-Kombinationsgruppe signifikant länger als in der Gruppe, die 5-FU/FA allein erhielt (p = 0,046).

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens beurteilt. Der Zeitpunkt bis zu einer definitiven Verschlechterung trat in den Irinotecan-Gruppen konstant später auf. Die Entwicklung des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität verlief, obgleich nicht signifikant, in der Irinotecan-Kombinationsgruppe geringfügig besser, was zeigt, dass die Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination erreicht werden konnte, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

Bei Kombinationstherapie mit Bevacizumab:

Eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte klinische Phase-III-Studie bewertete Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan/5-FU/FA als First-Line-Behandlung beim metastasierten Karzinom des Kolons oder Rektums (Studie AVF2107g).

Die Zugabe von Bevacizumab zur Kombination von Irinotecan/5-FU/FA resultierte in einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Der klinische Nutzen, gemessen anhand des Gesamtüberlebens, wurde in allen zuvor festgelegten Patienten-Untergruppen gesehen, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisierung des Primärtumors, Anzahl betroffener Organe und Dauer der metastasierten Erkrankung definiert waren. Es wird auf die Fachinformation zu Bevacizumab verwiesen. Die Wirksamkeitsergebnisse aus Studie AVF2107g sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst.

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotecan/5-FU/FA +Placebo	Arm 2 Irinotecan/5-FU/FA +Bevacizumab <sup>a</sup>
Anzahl der Patienten	411	402
Gesamtüberleben		
Mediane Zeit (Monate)	15,6	20,3
95 % Konfidenzintervall	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard ratio <sup>b</sup>		0,660
p-Wert		0,00004
Progressionsfreies Überleben		
Mediane Zeit (Monate)	6,2	10,6
Hazard ratio		0,54
p-Wert		< 0,0001
Gesamtansprechrage		
Rate (%)	34,8	44,8
95 % Konfidenzintervall	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-Wert		0,0036
Ansprechdauer		
Mediane Zeit (Monate)	7,1	10,4
25 – 75 Perzentile (Monate)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

a: 5 mg/kg alle 2 Wochen

b: Im Vergleich zum Kontrollarm

**Bei Kombinationstherapie mit Cetuximab:**

EMR 62202-013: 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/FS) (599 Patienten) mit der entsprechenden Chemotherapie allein (599 Patienten) verglichen. Innerhalb der für den KRAS-Status auswertbaren Patientengruppe betrug der Anteil der Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren 64 %.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

	Gesamtpopulation		KRAS-Wildtyp-Population	
	Cetuximab plus FOLFIRI (n = 599)	FOLFIRI (n=599)	Cetuximab plus 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 = Irinotecan plus intravenöses 5-FU/FA; ORR = Objektive Response-Rate (Patienten mit komplettem Ansprechen oder teilweisem Ansprechen), PFS = Progressionsfreies Überleben

**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. 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 mehr als 980 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Krebs durchgeführt, die in dreiwöchentlichem Abstand behandelt wurden und auf eine vorangegangene 5-FU-Therapie nicht angesprochen haben. Die Wirksamkeit von Irinotecan wurde bei 765 Patienten mit bei Studieneintritt unter 5-FU dokumentiert progredienter Erkrankung ermittelt.

	Phase III					
	Irinotecan versus Supportive Care			Irinotecan versus 5-FU		
	Irinotecan n = 183	Supportive Care n = 90	p-Werte	Irinotecan n = 127	5-FU n = 129	p-Werte
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

\*: Statistisch signifikante Differenz

Bei Phase-II-Studien, die mit 455 Patienten durchgeführt wurden, die alle 3 Wochen behandelt wurden, war die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten 30 % und die mediane Überlebenszeit betrug 9 Monate. Die mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung betrug 18 Wochen.

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien an 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Dosierungsregime mit einer Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 90 Minuten behandelt wurden. Die Behandlung erfolgte über 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer

zweiwöchigen Behandlungspause. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Beim Vergleich des wöchentlichen Dosierungsregimes, bei dem 193 Patienten mit einer Eingangsdosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden, und dem 3-wöchentlichen Dosierungsregime wurde ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil beobachtet. Die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten flüssigen Stuhls betrug 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, metastasierten Dickdarm-/Mastdarmkrebs und einem Karnofsky-Index von mindestens 60 (bei der Mehrzahl der Patienten lag ein Karnofsky-Index von ≥ 80 vor), die auf eine vorangegangene Irinotecan-haltige Chemotherapie nicht mehr angesprochen hatten, 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 folgenden Tabelle zusammengefasst:

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

KI = Konfidenzintervall; DCR = Disease control rate (Patienten mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 6 Wochen); ORR = Objektive Response-Rate (Patienten mit komplettem Ansprechen oder partiellem Ansprechen); OS = Overall survival time (Gesamtüberlebenszeit); PFS = Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)

In der Wirksamkeit war die Kombinationstherapie mit Cetuximab und Irinotecan der Monotherapie mit Cetuximab hinsichtlich der objektiven Ansprechrate (ORR), der Krankheits-Kontrollrate (DCR) und dem progressionsfreien Überleben (PFS) überlegen. In der randomisierten Studie konnten keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben gezeigt werden (Hazard Ratio 0,91; p = 0,48).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

Am Ende der Infusion der empfohlenen Dosis von 350 mg/m<sup>2</sup> betragen die mittleren Plasmahöchstkonzentrationen von Irinotecan und SN-38 7,7 µg/ml bzw. 56 ng/ml und die mittleren AUC-Werte 34 µg\*h/ml bzw. 451 ng\*h/ml. Eine große interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Parameter wird allgemein bei SN-38 beobachtet.

Verteilung

In einer Phase-I-Studie an 60 Patienten, die alle 3 Wochen eine 30-minütige intravenöse Infusion von 100-750 mg/m<sup>2</sup> erhielten, betrug das Verteilungsvolumen im Steady-State (V<sub>ss</sub>) 157 l/m<sup>2</sup>.

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

Biotransformation

Untersuchungen mit <sup>14</sup>C-markiertem Wirkstoff zur Mengenzuflussbilanzierung und zum Metabolismus zeigten, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten Irinotecan-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 Glucuronidierung 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 enzym-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.

Elimination

In einer Phase-I-Studie mit 60 Patienten mit einem Dosierungsregime bestehend aus einer 30-minütigen intravenösen Infusion von 100 bis 750 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen zeigte Irinotecan ein zwei- oder dreiphasiges Eliminationsprofil. Die mittlere 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, die der zweiten Phase 2,5 Stunden, und die Halbwertszeit der terminalen Phase betrug 14,2 Stunden. SN-38 zeigte ein zweiphasiges Eliminationsprofil mit einer mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit von 13,8 Stunden.

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 Plasmaexposition gegenüber dem Wirkstoff wie eine Dosis von 350 mg/m<sup>2</sup> bei Krebspatienten mit normalen Leberparametern.

Linearität/Nicht-Linearität

Eine populationspharmakokinetische 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 den in Phase-I-Studien beobachteten ähnlich. Alle

Studien zeigen, dass die Exposition gegenüber Irinotecan (CPT-11) und SN-38 proportional mit der verabreichten CPT-11-Dosis ansteigt; ihre Pharmakokinetik ist unabhängig von der Anzahl der vorausgegangenen Zyklen und dem Verabreichungsschema.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Intensität der bei Irinotecan hauptsächlich anzutreffenden Toxizitäten (z. B. Leukoneutropenie 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 Metaboliten SN-38 bei der Monotherapie beobachtet.

#### Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität

Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase 1A1 (UGT1A1) ist an der metabolischen Deaktivierung von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, zum inaktiven SN-38- Glucoronid (SN-38G) beteiligt. Das UGT1A1-Gen ist hoch polymorph, was zu einer Variabilität der metabolischen Kapazität der einzelnen Personen führt. Die am besten charakterisierten genetischen Varianten von UGT1A1 sind UGT1A1\*28 und UGT1A1\*6. Diese Varianten und andere angeborene Defekte der UGT1A1-Expression (wie das Gilbert-Syndrom und Crigler-Najjar) sind mit einer verminderten Aktivität dieses Enzyms verbunden. Bei Patienten, die langsame UGT1A1- Metabolisierer sind (z. B. homozygot für UGT1A1\*28- oder \*6-Varianten), besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen wie Neutropenie und Durchfall nach Verabreichung von Irinotecan als Folge der SN-38-Akkumulation. Nach Daten aus mehreren Meta-Analysen ist das Risiko bei Patienten, die Irinotecan-Dosen von >180 mg/m<sup>2</sup> erhalten, höher (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Neutropenie und Diarrhö kann eine UGT1A1-Genotypisierung durchgeführt werden. Die homozygote UGT1A1\*28-Variante kommt mit einer Häufigkeit von 8-20 % in der europäischen, afrikanischen, nahöstlichen und lateinamerikanischen Bevölkerung vor. Die \*6-Variante ist in diesen Populationen fast nicht vorhanden. In der ostasiatischen Bevölkerung beträgt die Häufigkeit von \*28/\*28 etwa 1-4%, 3-8% für \*6/\*28 und 2-6% für \*6/\*6. In der zentral- und südasiatischen Bevölkerung liegt die Häufigkeit von \*28/\*28 bei etwa 17 %, 4 % für \*6/\*28 und 0,2 % für \*6/\*6.

### 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> (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 mit Irinotecan wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Die wesentlichen toxischen Wirkungen wurden im hämopoetischen 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 kürzeres fötales Überleben und erhöhtes abnormales Verhalten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE

Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420)  
Milchsäure  
Natriumhydroxid-Lösung und Salzsäure (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 (siehe auch Abschnitt 4.2).

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Zur einmaligen Anwendung.  
Irinotecan Hikma muss unmittelbar nach Anbruch entsprechend verdünnt und verbraucht werden.

Nach Verdünnung mit 5 % Glucoselösung konnte eine chemische und physikalische Stabilität bei einer Aufbewahrung bei 2°C – 8°C für 24 Stunden und bei einer Aufbewahrung bei 25°C ± 2°C für 12 Stunden unter Lichtschutz gezeigt werden.

Nach Verdünnung mit 0.9 % Natriumchloridlösung konnte eine chemische und physikalische Stabilität bei einer Aufbewahrung bei 2°C – 8°C für 24 Stunden und bei einer Aufbewahrung bei 25°C ± 2°C für 12 Stunden unter Lichtschutz gezeigt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte Irinotecan Hikma nach Verdünnung sofort verwendet werden, es sei denn Öffnungs- und Verdünnungsmethode schließen das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus.

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3.

#### 6.5 **Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche aus Braunglas mit Flurotec-Gummistopfen oder vergleichbarem Stopfen und Aluminium flip-off Kappe.

Durchstechflasche mit 2 ml

Durchstechflasche mit 5 ml

Durchstechflasche mit 15 ml

Durchstechflasche mit 25 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

##### Handhabung

Wie bei allen antineoplastischen/zytotoxischen Wirkstoffen muss auch Irinotecan Hikma mit Vorsicht gehandhabt werden. Die Verwendung von Schutzbrille, Schutzmaske und Handschuhen ist verpflichtend.

Es müssen Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Kontakt mit Haut und Schleimhäuten getroffen werden. Bei einem Hautkontakt mit dem Konzentrat oder der verdünnten Infusionslösung sind die betroffenen Stellen unverzüglich und gründlich mit fließendem Wasser abzuspülen und dann mit Wasser und Seife zu waschen. Bei einem Kontakt des Konzentrates oder der verdünnten Infusionslösung mit Schleimhäuten sind diese unverzüglich mit Wasser zu spülen (s.a. Vorsichtsmaßnahmen bei der Herstellung der Lösung).

##### Zubereitung der Infusionslösung

Die Verdünnung von Irinotecan Hikma Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss wie bei allen Injektions-/Infusionslösungen unter sterilen Bedingungen erfolgen. Wenn in der Durchstechflasche oder nach Rekonstitution ein Niederschlag zu sehen ist, sollte das Arzneimittel den üblichen Standards für zytostatische Wirkstoffe entsprechend entsorgt werden.

Die benötigte Menge Irinotecan Hikma Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird mit einer kalibrierten Spritze unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche entnommen und in eine(n) 250 ml Infusionsbeutel/-Infusionsflasche mit entweder 0,9 % Natriumchloridlösung zur Infusion oder 5 % Glucoselösung zur Infusion injiziert. Die Infusionslösung muss durch manuelles Bewegen gründlich gemischt werden.

##### Vorsichtsmaßnahmen bei der Herstellung von Irinotecan Hikma Infusionslösung

Die Verdünnung muss an einem speziell dafür vorgesehenen Platz erfolgen. Es soll ein Schutzraum (vertical laminar flow) verwendet werden, der mit absorbierendem Einmalpapier und Folie ausgelegt ist. Schutzkleidung wie Brille, Kopfbedeckung, Kittel, Handschuhe und Mundschutz müssen getragen werden.

Geöffnete Packungen wie Injektionsflaschen und Infusionsbeutel sowie benutzte Kanülen, Spritzen, Katheter, Röhrchen und Reste von Zytostatika müssen als Sondermüll angesehen werden und unterliegen den lokalen Richtlinien zur Handhabung von GEFÄHRSTOFFEN.

Im Falle eines Verschüttens von Lösungen sind die nachstehenden Anweisungen zu befolgen:

- es ist Schutzkleidung zu tragen.
- zerbrochenes Glas muss in einem Abfallbehälter für Gefahrstoffe gesammelt werden.
- kontaminierte Oberflächen müssen mit reichlich kaltem Wasser gründlich abgespült und gereinigt werden.
- die zur Reinigung verwendeten Materialien müssen als Gefahrstoffabfall entsorgt werden.

Sollte Irinotecan Hikma mit der Haut in Kontakt kommen, ist diese sofort mit viel fließendem Wasser und anschließend mit Wasser und Seife zu waschen. Im Falle eines Kontaktes mit den Schleimhäuten sofort gründlich mit Wasser waschen. Wenn Sie irgendwelche Beschwerden haben, suchen Sie einen Arzt auf. Sollte Irinotecan Hikma mit den Augen in Kontakt kommen, spülen Sie diese mit reichlich Wasser. Suchen Sie umgehend einen Augenarzt auf.

#### Entsorgung

Alle Materialien, die zur Verdünnung oder Verabreichung verwendet wurden, sollten entsprechend den üblichen lokalen Standards für zytostatische Wirkstoffe entsorgt werden.

#### 7. **INHABER DER ZULASSUNG**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó nº 8, 8A – 8B  
Fervença  
2705 – 906 Terrugem SNT  
Portugal

Mitvertrieb:  
Hikma Pharma GmbH  
Lochhamer Str. 13  
82152 Martinsried  
Deutschland

#### 8. **ZULASSUNGSNUMMER**

78516.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Oktober 2009  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. August 2014

#### 10. **STAND DER INFORMATION**

04.2023

#### 11. **VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig