

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Irinotesin 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

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

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

Sonstige Bestandteile:

Sorbitol E420

Natriumverbindungen

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, gelbe Lösung

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

In Kombination mit Cetuximab ist es angezeigt zur Behandlung von Patienten mit epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-exprimierendem metastasiertem kolorektalem Karzinom nach Versagen einer Irinotecan einschließenden zytotoxischen Therapie.

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

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

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

#### **Art der Anwendung**

Irinotesin ist zytotoxisch. Zu Informationen bezüglich Verdünnung und besondere

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

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

#### **Empfohlene Dosierung**

Monotherapie (bei vorbehandelten Patienten):

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

Kombinationstherapie (bei nicht vorbehandelten Patienten):

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

- Irinotesin plus 5-FU/FS im zweiwöchentlichen Schema

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

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

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

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

**Dosisanpassungen**

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

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

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

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

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

Zu Dosisänderungen von Bevacizumab, wenn in Kombination mit Irinotesin/5-FU/FS verabreicht, wird auf die Fachinformation für Bevacizumab verwiesen.

**Behandlungsdauer**

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

**Besondere Patientengruppen**

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:** Bei Monotherapie: Die Anfangsdosis von Irinotesin richtet sich bei Patienten mit einem Performance-Status von  $\leq 2$  nach dem Bilirubinspiegel im Blut (bis zum 3-Fachen des oberen Normalwertes (ONW)). Bei diesen Patienten mit Hyperbilirubinämie und einer Prothrombinzeit größer als 50 % ist die Clearance von Irinotecan vermindert (siehe Abschnitt

5.2) und daher das Risiko einer Hämatoxizität erhöht. Deshalb ist bei dieser Patientengruppe eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbildes durchzuführen.

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

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

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:** Irinotesin wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, da bei dieser Patientengruppe keine Studien durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

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

**Kinder:** Irinotesin darf bei Kindern nicht angewendet werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

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

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

- Bei Patienten, die einen Risikofaktor aufweisen, insbesondere solche mit einem WHO-Performance-Status = 2
- In den sehr seltenen Fällen, in denen es für unwahrscheinlich gehalten wird, dass die Patienten die Empfehlungen bezüglich des Managements von Nebenwirkungen befolgen

(Notwendigkeit einer sofortigen und anhaltenden antidiarrhoischen Behandlung zusammen mit hoher Flüssigkeitszufuhr bei Einsetzen einer verzögerten Diarrhoe). Für solche Patienten wird eine strenge Überwachung im Krankenhaus empfohlen.

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

### **Verzögert einsetzende Diarrhoe**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Hämatologie**

Während der Behandlung mit Irinotesin wird eine wöchentliche Kontrolle des großen Blutbildes empfohlen. Die Patienten sind auf das Risiko einer Neutropenie und die Bedeutung von Fieber

hinzuweisen. Eine febrile Neutropenie (Körpertemperatur  $>38\text{ °C}$  und Neutrophilenzahl  $\leq 1000\text{ Zellen/mm}^3$ ) ist dringend in einem Krankenhaus mit intravenösen Breitspektrumantibiotika zu behandeln.

Bei Patienten, bei denen schwere hämatologische Nebenwirkungen auftraten, wird für die nachfolgende Verabreichung eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

### **Leberfunktionsstörung**

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

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

### **Übelkeit und Erbrechen**

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

### **Akutes cholinerges Syndrom**

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

### **Erkrankungen der Atemwege**

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

### **Ältere Patienten**

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

### **Patienten mit Darmobstruktion**

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

### **Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

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

### **Sonstige**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In einer Studie waren die Irinotecan-Konzentrationen ähnlich bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FS allein oder in Kombination mit Bevacizumab erhielten. Bei einer Untergruppe der Patienten (etwa 30 pro Behandlungsarm) wurden die Konzentrationen von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, analysiert. Verglichen mit Irinotecan/5-FU/FS allein waren die SN-38-Konzentrationen bei Patienten, die Irinotecan/5-FU/FS in Kombination mit Bevacizumab erhielten, im Durchschnitt um 33 % höher. Wegen der hohen Inter-Patienten-Variabilität und der begrenzten Stichprobe ist ungewiss, ob die beobachtete Erhöhung der SN-38-Spiegel auf Bevacizumab zurückzuführen war. Es gab eine geringfügige Zunahme der Nebenwirkungen Diarrhoe und Leukopenie. Bei den Patienten, die Irinotecan/5-FU/FS in Kombination mit Bevacizumab erhielten, wurde häufiger über Dosisreduktionen von Irinotecan berichtet.

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

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

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

Irinotecan war bei Kaninchen und Ratten embryotoxisch, fetotoxisch und teratogen. Deshalb darf Irinotesin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

##### **Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung**

Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Irinotesin behandelt werden, müssen darauf hingewiesen werden, dass sie nicht schwanger werden dürfen und dass sie den behandelnden Arzt unverzüglich informieren müssen, sollte es doch zu einer Schwangerschaft kommen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Sowohl Frauen im gebärfähigen Alter als auch männliche Patienten müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach Ende der Behandlung empfängnisverhütende Maßnahmen treffen.

##### **Stillzeit**

Bei säugenden Ratten wurde <sup>14</sup>C-Irinotecan in der Milch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Irinotecan beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da möglicherweise Nebenwirkungen beim gestillten Kind auftreten könnten, muss das Stillen während der Dauer der Therapie unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen beziehen sich auf Irinotecan. Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Sicherheitsprofil von Irinotecan durch Cetuximab beeinflusst wird oder umgekehrt. Die bei Kombination mit Cetuximab zusätzlich berichteten Nebenwirkungen entsprachen

denen, die mit Cetuximab zu erwarten sind (z. B. akneformer Hautausschlag bei 88 %). Daher wird auf die Produktinformation für Cetuximab verwiesen.

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

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 - < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 - < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 - < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

#### *Verzögerte Diarrhoe*

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

#### Bei Monotherapie:

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

#### Bei Kombinationstherapie:

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

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

#### *Übelkeit und Erbrechen*

#### Bei Monotherapie:

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

#### Bei Kombinationstherapie:

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

#### *Dehydratation*

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



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

#### *Andere gastrointestinale Beschwerden*

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

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

Gelegentlich: Intestinale Obstruktion, Ileus oder gastrointestinale Blutungen

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

Fälle von symptomatischer oder asymptomatischer Pankreatitis wurden mit einer Irinotecan-Therapie in Verbindung gebracht.

Weitere leichte Nebenwirkungen waren Anorexie, Bauchschmerzen und Mukositis.

#### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

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

##### Bei Monotherapie:

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

Am Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

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

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

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

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

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

Bis Tag 22 zeigten fast alle Patienten eine Erholung.

##### Bei Kombinationstherapie:

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

67,3 % der auswertbaren Behandlungszyklen zeigten eine Neutrophilenzahl unter 1000 Zellen/mm<sup>3</sup>, darunter 2,7 % mit einer Neutrophilenzahl  $<500$  Zellen/mm<sup>3</sup>.

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

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

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

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

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

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

### **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

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

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

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

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

Eine Asthenie war bei weniger als 10 % der mit einer Monotherapie behandelten Patienten und bei 6,2 % der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten schwerwiegend. Der Kausalzusammenhang mit Irinotecan ist nicht eindeutig nachgewiesen.  
Fieber ohne Infektion und ohne begleitende schwere Neutropenie trat bei 6,2 % der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten auf.

Gelegentlich: Leichte Reaktionen an der Infusionsstelle wurden berichtet.

### **Herzerkrankungen**

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

### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

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

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Sehr häufig: Reversible Alopezie.

Gelegentlich: Leichte Hautreaktionen.

### **Erkrankungen des Immunsystems**

Gelegentlich: Leichte allergische Reaktionen.

Selten: Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

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

### **Untersuchungen**

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

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

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

Sehr selten: Erhöhungen der Amylase und/oder Lipase.

### **Erkrankungen des Nervensystems**

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

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Experimentelle Daten

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

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

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

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

## Klinische Daten

### Monotherapie:

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

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

n.a. nicht angegeben

\* statistisch signifikanter Unterschied

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

Zusätzlich wurden nicht vergleichende Phase-II-Studien mit 304 Patienten durchgeführt, die mit einem wöchentlichen Dosierungsregime mit einer Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan, verabreicht als 90-minütige intravenöse Infusion für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause, behandelt wurden. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zur Progression 17 Wochen und die mediane Überlebenszeit 10 Monate. Beim wöchentlichen Dosierungsschema, bei dem 193 Patienten mit einer Anfangsdosis von 125 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden, wurde, verglichen mit dem dreiwöchentlichen Dosierungsschema, ein ähnliches Sicherheitsprofil beobachtet. Der mediane Zeitpunkt des Auftretens des ersten flüssigen Stuhlgangs war Tag 11.

### Kombinationstherapie:

Es wurde eine Phase-III-Studie mit 385 nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die entweder mit dem 2-wöchentlichen (siehe Abschnitt 4.2) oder dem wöchentlichen Dosierungsschema behandelt wurden, durchgeführt. Bei dem zweiwöchentlichen Schema folgte am Tag 1 der Verabreichung von 180 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan einmal alle zwei Wochen eine Infusion von Folinsäure (200 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 2 Stunden) und 5-Fluorouracil (400 mg/m<sup>2</sup> als intravenöser Bolus, gefolgt von 600 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 22 Stunden). Am Tag 2 wurden Folinsäure und 5-Fluorouracil in denselben Dosierungen und nach demselben Schema verabreicht. Bei dem wöchentlichen Regime folgte der Verabreichung von 80 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan eine Infusion von Folinsäure (500 mg/m<sup>2</sup> als 2-stündige intravenöse Infusion) und anschließend 5-Fluorouracil (2300 mg/m<sup>2</sup> als 24-stündige intravenöse Infusion) über 6 Wochen.

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

	Kombinierte Regimes (n = 198)		Wöchentliches Regime (n = 50)		Zweiwöchentliches Regime (n = 148)	
	Irinotecan +5-FU/FS	5-FU/FS	Irinotecan +5-FU/FS	5-FU/FS	Irinotecan +5-FU/FS	5-FU/FS
Responserate (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-Wert	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediane Zeit bis zur Progression (Monate)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-Wert	p < 0,001		n.s.		p = 0,001	
Mediane Responseudauer (Monate)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-Wert	n.s.		p = 0,043		n.s.	
Mediane Dauer der Response und Stabilisierung (Monate)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-Wert	p < 0,001		n.s.		p = 0,001	
Mediane Zeit bis zum Therapieversagen (Monate)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-Wert	p = 0,0014		n.s.		p < 0,001	
Mediane Überlebenszeit (Monate)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-Wert	p = 0,028		n.s.		p = 0,041	

5-FU 5-Fluorouracil

FS Folinsäure

n.s. nicht signifikant

\* Gemäß Analyse des Protokoll-Kollektivs

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

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

Die Lebensqualität wurde in dieser Phase-III-Studie anhand des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens beurteilt. Der Zeitpunkt bis zu einer definitiven Verschlechterung trat in der Irinotecan-Gruppe konstant später auf. Die Entwicklung des Allgemeinen Gesundheitsstatus/der Lebensqualität verlief, obgleich nicht signifikant, in der Gruppe unter der Irinotecan-Kombinationstherapie etwas besser. Dies zeigt, dass die Wirksamkeit von Irinotecan in Kombination erreicht werden kann, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

#### Kombination mit Cetuximab:

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

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

IMCL CP02-9923: In dieser einarmigen, offenen unverblindeten Studie wurde die Kombinationstherapie bei 138 Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsdaten aus diesen Studien sind in 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 + Irinotecan</b>									
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
<b>Cetuximab</b>									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

KI Konfidenzintervall

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

ORR objektive Responserate (Patienten mit Voll- oder Teilremission)

OS Gesamtüberlebenszeit

PFS progressionsfreie Überlebenszeit

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

#### Kombination mit Bevacizumab:

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten klinischen Phase-III-Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit Irinotecan/5-FU/FS als First-Line-Therapie bei metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom (Studie AVF2107g) evaluiert. Das Hinzufügen von Bevacizumab zu der Kombination Irinotecan/5-FU/FS führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der anhand der Gesamtüberlebenszeit bestimmte klinische Nutzen wurde in allen vordefinierten Patienten-Untergruppen gesehen, einschließlich derer, die durch Alter, Geschlecht, Performance-Status, Lokalisation des Primärtumors, Anzahl beteiligter Organe und Dauer

der metastasierten Erkrankung definiert waren. Es wird auf die Fachinformation für Bevacizumab verwiesen.

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

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotecan/5-FU/FS + Plazebo	Arm 2 Irinotecan/5-FU/FS + Avastin <sup>a</sup>
Anzahl der Patienten	411	402
Gesamtüberlebenszeit		
Mediane Zeit (Monate)	15,6	20,3
95%-Konfidenzintervall	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Hazard Ratio <sup>b</sup>		0,660
p-Wert		0,00004
Progressionsfreie Überlebenszeit		
Mediane Zeit (Monate)	6,2	10,6
Hazard Ratio		0,54
p-Wert		<0,0001
Gesamtresponserate		
Rate (%)	34,8	44,8
95%-KI	30,2-39,6	39,9-49,8
p-Wert		0,0036
Dauer der Response		
Mediane Zeit (Monate)	7,1	10,4
25.-75. Perzentile (Monate)	4,7-11,8	6,7-15,0

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

<sup>b</sup> Im Vergleich zum Kontrollarm

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten

Die Intensität der bei Irinotecan anzutreffenden wichtigsten Toxizitäten (z. B. Leukoneutropenie und Diarrhoe) hängt mit der Exposition (AUC) gegenüber der Muttersubstanz und dem Metaboliten SN-38 zusammen. Bei der Monotherapie wurden signifikante Korrelationen zwischen der hämatologischen Toxizität (Abnahme der weißen Blutzellen und der neutrophilen Granulozyten am Nadir) oder der Intensität der Diarrhoe und den AUC-Werten von sowohl Irinotecan als auch des Metaboliten SN-38 beobachtet.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Irinotecan wurde bei 148 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom durchgeführt, die in Phase-II-Studien mit unterschiedlichen Schemata und verschiedenen Dosierungen behandelt wurden. Die mit einem Dreikompartimentmodell

ermittelten pharmakokinetischen Parameter waren ähnlich wie die in Phase-I-Studien beobachteten. Alle Studien zeigten, dass die Exposition gegenüber Irinotecan (CPT-11) und SN-38 proportional zur verabreichten CPT-11-Dosis ansteigt; ihre Pharmakokinetik ist unabhängig von der Anzahl der vorhergehenden Behandlungszyklen und vom Verabreichungsschema.

*In vitro* betrug die Plasmaproteinbindung für Irinotecan und SN-38 etwa 65 % bzw. 95 %. Untersuchungen zur Massenbilanz und zum Metabolismus mit <sup>14</sup>C-markiertem Arzneimittel zeigten, dass mehr als 50 % einer intravenös verabreichten Dosis von Irinotecan unverändert ausgeschieden werden: 33 % in den Fäzes, hauptsächlich über die Galle, und 22 % im Urin.

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

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

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

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

Die Intensität dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sorbitol E420  
Milchsäure  
Natriumhydroxid und Salzsäure (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke



## **6.2 Inkompatibilitäten**

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

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 30 Monate

Nach Anbruch ist der Inhalt der Durchstechflasche sofort zu verwenden.

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

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Die Durchstechflaschen mit Irinotesin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

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

Irinotesin 40 mg: Eine 2 ml Durchstechflasche aus bernsteinfarbenem Glas mit Gummistopfen und Aluminium-Flip-off-Kappe mit roter Polypropylen-Scheibe (N1).

Irinotesin 100 mg: Eine 5 ml Durchstechflasche aus bernsteinfarbenem Glas mit Gummistopfen und Aluminium-Flip-off-Kappe mit gelber Polypropylen-Scheibe (N1).

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

### Handhabung von Irinotesin

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

### Zubereitung der Infusionslösung

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

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

Anweisungen zur sicheren Zubereitung von Irinotesin Infusionslösung

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

Beseitigung

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Cancernova GmbH  
onkologische Arzneimittel  
Hirtenweg 2 – 4  
79276 Reute  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

74268.00.00

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

25.06.2009

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2009

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig