

# axinotecan® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Irinotecanhydrochlorid-3H<sub>2</sub>O

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

## Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist axinotecan® und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von axinotecan® beachten?
3. Wie ist axinotecan® anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist axinotecan® aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

## 1. Was ist axinotecan® und wofür wird es angewendet?

axinotecan® ist ein Krebsmittel.

axinotecan® wird zur Behandlung von metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs angewendet, – in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei erwachsenen Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, – als Monotherapie bei erwachsenen Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem 5-Fluorouracil enthaltenden Regime nicht angesprochen haben.

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

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

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

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von axinotecan® beachten?

Gegenanzeigen sind Krankheiten oder Umstände, bei denen bestimmte Arzneimittel nicht oder nur nach sorgfältiger Prüfung durch den Arzt angewendet werden dürfen, da hier im Allgemeinen der zu erwartende Nutzen in keinem günstigen Verhältnis zu einem möglichen Schaden steht. Damit der Arzt sorgfältig prüfen kann, ob Gegenanzeigen bestehen, muss er über Vorerkrankungen, Begleiterkrankungen, eine gleichzeitige andere Behandlung sowie über Ihre besonderen Lebensumstände und Gewohnheiten unterrichtet werden. Gegenanzeigen können auch erst nach Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel auftreten oder bekannt werden. Auch in solchen Fällen sollten Sie Ihren Arzt informieren.

### axinotecan® darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Irinotecan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- bei Patienten mit chronischen, entzündlichen Darmerkrankungen oder Darmverschluss,
- während Schwangerschaft oder Stillzeit,
- bei Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten (über dem 3-fachen des oberen Normalwerts) im Blut (Bilirubin ist ein Leberwert),
- bei Patienten mit schwerer Störung der Knochenmarkfunktion,
- bei Patienten mit WHO-Performance-Status > 2 (Richtgröße der Weltgesundheitsorganisation zur Beurteilung des Zustandes eines Patienten),
- gleichzeitiger Anwendung von Johanniskrautpräparaten (s. auch unter „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln“).

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

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

#### Während der ersten 24 Stunden nach der Behandlung mit axinotecan®

Eine Reihe von Symptomen kann während oder unmittelbar nach einer Infusion auftreten. Dazu gehören Schwitzen, Bauchkrämpfe, tränende Augen, Sehstörungen, übermäßiger Speichelfluss und frühzeitiger Durchfall. Diese Nebenwirkungen werden als „akutes cholinerges Syndrom“ bezeichnet. Durch eine geeignete Behandlung können solche Symptome rasch unter Kontrolle gebracht werden.

**Bitte informieren Sie Ihren behandelnden Arzt unverzüglich beim Auftreten dieser Symptome.**

#### Vom zweiten Tag nach axinotecan®-Verabreichung bis zum nächsten Behandlungszyklus

Durchfall, der in einem Zeitraum 24 Stunden nach der Verabreichung von axinotecan® oder später auftritt, und Neutropenie (eine Verringerung bestimmter weißer Blutkörperchen) können ernste Folgen haben und müssen daher unverzüglich behandelt und überwacht werden.

### DURCHFALL

Wenn Durchfall 24 Stunden nach der Verabreichung von axinotecan® oder später auftritt, muss beim ersten flüssigen Stuhl sofort wie folgt vorgegangen werden: Nehmen Sie sofort das von Ihrem Arzt, der Sie mit axinotecan® behandelt hat, verordnete Mittel gegen Durchfall (Antidiarrhoikum) ein. Unter keinen Umständen darf von den Anweisungen abgewichen werden. Um die gewünschte Wirkung zu erzielen, muss die Behandlung sofort unter Einhaltung der ärztlich verordneten Dosierung begonnen werden. Die Einnahme des Mittels gegen Durchfall sollte für mindestens 12 Stunden durchgeführt werden, keinesfalls jedoch länger als 48 Stunden.

1. Trinken Sie große Mengen Wasser sowie salzhaltige Getränke wie Sodawasser, kohlenensäurehaltige Getränke oder Brühe.
2. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, der axinotecan® verabreicht hat, oder, in dessen Abwesenheit, die Abteilung, in der die Infusion erfolgte.
3. Nehmen Sie das Mittel gegen den Durchfall nicht vorbeugend ein, auch wenn es bei Ihnen bei einer früheren Behandlung mit axinotecan® zu einem verzögerten Durchfall kam.

**Sollte trotz der in den Punkten 1 bis 3 (siehe oben) beschriebenen Maßnahmen der Durchfall innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der anti-diarrhoischen Behandlung nicht beseitigt sein, ist sofort der behandelnde Arzt zu informieren. Wird der Durchfall über Übelkeit, Erbrechen und/oder Fieber begleitet, ist sofort der behandelnde Arzt zu informieren.**

### NEUTROPENIE (Verringerung der Zahl bestimmter weißer Blutkörperchen)

Neutropenie ist eine Erkrankung der weißen Blutkörperchen, die bei der Bekämpfung von Infektionen eine wichtige Rolle spielen. Neutropenie tritt häufig nach der Verabreichung von axinotecan® auf. Deshalb sollte während der Behandlung eine regelmäßige Blutkontrolle (wöchentlich) erfolgen. Diese Blutkontrolle kann auch von Ihrem Hausarzt durchgeführt werden. Die Ergebnisse dieser Blutuntersuchungen müssen dem Arzt, der die Behandlung durchgeführt hat, übermittelt werden.

### JEDER HINWEIS AUF FIEBER (Körpertemperatur über 38 °C) kann das Zeichen einer Infektion sein, besonders wenn gleichzeitig Durchfall auftritt und bedarf der sofortigen entsprechenden Behandlung.

Deshalb ist beim **AUFTRETEN VON FIEBER** (Körpertemperatur über 38 °C) **SOFORT DER ARZT ZU INFORMIEREN, DER axinotecan® VERORDNET HAT, ODER WENN SIE IHN NICHT ERREICHEN KÖNNEN, DIE KRANKENHAUSABTEILUNG**, in der die Infusion von axinotecan® erfolgte, sodass Sie über die richtige Verhaltensweise und gegebenenfalls die richtige Behandlung unterrichtet werden können.

### ÜBELKEIT UND ERBRECHEN

Vor jeder Behandlung mit axinotecan® wird als vorbeugende Maßnahme die Einnahme eines Mittels gegen Brechreiz empfohlen (Antiemetikum). Treten dennoch Übelkeit und Erbrechen auf, ist sofort der behandelnde Arzt zu informieren.

### ATEMWEGERKRANKUNGEN

Bei Behandlung mit axinotecan® treten gelegentlich Lungenerkrankungen (interstitielle Lungenerkrankung in Form von Lungeninfiltraten) auf, die tödlich enden können. Wenn Sie bereits mit Wachstumsfaktoren oder anderen Arzneimitteln behandelt werden, die die Lunge schädigen können bzw. bei Ihnen eine Strahlenbehandlung durchgeführt wird, wird Ihre Lungenfunktion vor und während der Behandlung mit axinotecan® sorgfältig überwacht werden.

## Treten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus eines oder mehrere der oben beschriebenen Symptome auf, ist unverzüglich der Arzt zu informieren, der Ihnen axinotecan® verordnet hat, oder, wenn Sie ihn nicht erreichen können, die Krankenhausabteilung, in der Ihnen die Infusion verabreicht wurde, sodass Sie über die richtige Verhaltensweise und gegebenenfalls die richtige Behandlung unterrichtet werden können.

### Anwendung von axinotecan® zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Eine Wechselwirkung zwischen axinotecan® und krampflösenden Mitteln (Myotonolytika) kann nicht ausgeschlossen werden. Daher könnte axinotecan® die Wirkung von Suxamethonium verlängern und die Wirkung von nicht depolarisierenden Arzneimitteln aufheben.

Mittel, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, sollten nicht zur gleichen Zeit wie axinotecan® und auch nicht zwischen den Infusionen angewendet werden, da sie die Wirkung von axinotecan® beeinträchtigen können. Sollten Sie bereits ein Johanniskraut enthaltendes Mittel einnehmen, setzen Sie dieses nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

**Informieren Sie Ihren behandelnden Arzt oder Ihren Apotheker über jede andere derzeit bestehende Behandlung, um Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden.**

### Anwendung von axinotecan® zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Wechselwirkungen von axinotecan® mit Genuss- oder Lebensmitteln sind nicht bekannt.

### Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Fragen Sie vor der Einnahme/Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

axinotecan® darf bei schwangeren und stillenden Patientinnen nicht angewendet werden. Während der Behandlung und mindestens drei Monate lang nach Therapieende sind empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen. Falls es dennoch zu einer Schwangerschaft kommen sollte, ist umgehend der behandelnde Arzt zu informieren.

### Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wegen des möglichen Auftretens von Schwindel, Sehstörungen oder allgemeiner Unsicherheit innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung mit axinotecan® wird empfohlen, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

### axinotecan® enthält:

– Sorbitol.

Wenden Sie axinotecan® erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an, wenn Ihnen bekannt ist, dass sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## 3. Wie ist axinotecan® anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### Monotherapie (bei im Stadium der fortgeschrittenen Erkrankung vorbehandelten Patienten):

Die empfohlene Anfangsdosis von axinotecan® beträgt 350 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO). axinotecan® sollte als je eine Infusion im Abstand von drei Wochen angewendet werden. Nach Ermessen des behandelnden Arztes kann dieser Abstand in ein wöchentliches Therapieschema umgewandelt werden.

#### Kombinationstherapie (bei im Stadium der fortgeschrittenen Erkrankung nicht vorbehandelten Patienten):

Die Sicherheit und Wirksamkeit von axinotecan® in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure wurde mit dem folgenden Therapieschema ermittelt: axinotecan® plus 5-Fluorouracil/Folinsäure alle zwei Wochen.

Die empfohlene Dosierung für axinotecan® beträgt 180 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion, gefolgt von einer Infusion mit Folinsäure und 5-Fluorouracil.

Über Dosierung und Anwendungsweise einer begleitenden Therapie mit Cetuximab informieren Sie sich bitte in der Produktinformation dieses Arzneimittels.

Üblicherweise wird hierbei für Irinotecan die gleiche Dosierung angewendet wie in den letzten Zyklen des vorangegangenen Irinotecan-haltigen Regimes. Irinotecan darf frühestens eine Stunde nach Ende der Cetuximab-Infusion verabreicht werden.

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

Über Dosierung und Anwendungsweise der Capecitabin-Kombination informieren Sie sich bitte in der Produktinformation von Capecitabin.

In Abhängigkeit von Ihrem Allgemeinzustand und den beobachteten Nebenwirkungen können diese Dosierungen vom behandelnden Arzt geändert sowie der Abstand zwischen den Infusionen verlängert werden.

### Art der Anwendung

Die benötigte Menge axinotecan®-Lösung mit einer kalibrierten Spritze unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche entnehmen und in eine(n) 250 ml-Infusionsflasche/-Infusionsbeutel injizieren, die/der entweder 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung oder 5%ige Glucose-Lösung enthält. Anschließend durch manuelles Drehen gründlich mischen.

Die Infusionslösung ist in eine periphere oder zentrale Vene zu infundieren. axinotecan® sollte nicht als intravenöser Bolus oder als intravenöse Infusion, die weniger als 30 Minuten oder länger als 90 Minuten dauert, verabreicht werden.

### Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet Ihr behandelnder Arzt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von axinotecan® zu stark oder zu schwach ist.

### Wenn Sie eine größere Menge axinotecan® angewendet haben, als Sie sollten

Es gibt Berichte von Überdosierungen nach Dosen von bis zu etwa dem Zweifachen der empfohlenen therapeutischen Dosis, die möglicherweise lebensbedrohlich sein können. Ein spezielles Gegenmittel ist unbekannt. Bei Auftreten eines schweren Durchfalls ist umgehend eine ärztliche Behandlung einzuleiten, um eine Austrocknung des Körpers zu vermeiden und um auftretende Infektionen zu behandeln. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	Mehr als 1 Behandler von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
G gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten:	Weniger als 1 Behandler von 10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Arzneimittel können neben den erwünschten Hauptwirkungen auch unerwünschte Wirkungen, sogenannte Nebenwirkungen, haben. Nebenwirkungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von axinotecan® beobachtet wurden, aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen, werden im Folgenden genannt.

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 % akneartige Hautausschläge). Über die Nebenwirkungen der Kombination von Irinotecan mit Cetuximab informieren Sie sich bitte ausschließlich in der Produktinformation.

Über die Nebenwirkungen in Kombination mit Bevacizumab informieren Sie sich bitte in der Produktinformation von Bevacizumab.

Unter anderem wurden folgende Nebenwirkungen bei Patienten, die mit einer Irinotecan/Capecitabin-Kombinationstherapie behandelt wurden, zusätzlich oder häufiger als bei Patienten unter einer Capecitabin-Monotherapie beobachtet:

Sehr häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade: Thrombose/Embolie.

Häufig, Nebenwirkungen aller Schweregrade: Überempfindlichkeitsreaktion, kardiale Ischämie/Herzinfarkt.

Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4: febrile Neutropenie.

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

Unter anderem wurden folgende Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 bei Patienten, die mit einer Irinotecan/Bevacizumab/Capecitabin-Kombinationstherapie behandelt wurden, zusätzlich oder häufiger als bei Patienten unter einer Capecitabin-Monotherapie beobachtet: Häufig, Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4: Neutropenie, Thrombose/Embolie, Hypertonie und kardiale Ischämie/Herzinfarkt.

Die vollständige Auflistung der Nebenwirkungen von Capecitabin und Bevacizumab finden Sie in der jeweiligen Produktinformation von Capecitabin oder Bevacizumab.

## Gastrointestinale Beschwerden

### Verzögert einsetzender Durchfall

Durchfall (bei Auftreten nach mehr als 24 Stunden nach Verabreichung) stellt eine dosisbegrenzende Toxizität von axinotecan® dar.

#### Monotherapie

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

#### Kombinationstherapie

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

Gelegentlich wurde über Fälle von pseudomembranöser Kolitis (Dickdarmentzündung) berichtet, von denen ein Fall bakteriologisch belegt wurde (Clostridium difficile).

### Übelkeit und Erbrechen

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

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

### Dehydratation

Es wurde über Fälle von Dehydratation (Abnahme des Körperwassers), gewöhnlich in Verbindung mit Durchfall und/oder Erbrechen, berichtet.

Gelegentliche Fälle von Niereninsuffizienz (Verminderung der Nierenfunktion), Hypotension (Absinken des Blutdrucks) oder Herz-Kreislauf-Versagen wurden bei Patienten beobachtet, die an Dehydratation in Verbindung mit Durchfall und/oder Erbrechen litten.

### Andere gastrointestinale Beschwerden

Verstopfung in Verbindung mit axinotecan® und/oder Loperamid wurde bei weniger als 10 % der Patienten bei der Monotherapie und bei 3,4 % der Patienten bei der Kombinationstherapie beobachtet. Gelegentlich wurde über Fälle von intestinaler Obstruktion (Behinderung der Darmpassage), Darmverschluss oder Blutungen im Magen-Darm-Trakt und selten über Fälle von Dickdarmentzündung (Kolitis einschließlich Blinddarmentzündung oder ischämischer und ulzerativer Kolitis) berichtet. Es wurde über seltene Fälle von intestinalen Perforationen (Durchbrüche im Darmbereich) berichtet. Andere leichte Nebenwirkungen waren Anorexie (Magersucht), Bauchschmerzen und Mucositis (Schleimhautentzündung). Mit einer Behandlung mit Irinotecan, dem Wirkstoff von axinotecan®, wurden seltene Fälle von Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse) in Verbindung gebracht.

## Störungen des Blutsystems

Neutropenie (Verminderung der weißen Blutkörperchen) hat eine dosisbegrenzende toxische Wirkung. Die Neutropenie war reversibel und nicht kumulativ. Die mediane Zeitspanne bis zum Erreichen des Neutrophilennadirs betrug 8 Tage bei der Mono- und der Kombinationstherapie.

#### Monotherapie

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>.

Am Tag 22 war gewöhnlich eine vollständige Erholung erreicht.

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

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 Anämie (Blutarmut) 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 (Blutplättchenmangel) (< 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 ≤ 50.000 Zellen/mm<sup>3</sup> auf. Fast alle Patienten zeigten am Tag 22 eine Erholung.

#### Kombination

Neutropenie wurde bei 82,5 % der Patienten beobachtet und war bei 9,8 % 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.

Fieber mit schwerer Neutropenie wurde bei 3,4 % der Patienten und in 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 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.

Nach Einführung des Produktes wurde über einen Fall peripherer Thrombozytopenie (Abfall der Zahl der Blutplättchen) mit Thrombozytenantikörpern berichtet.

## Infektionen und Infestationen

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

## Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

### Akutes cholinerges Syndrom

Ein vorübergehendes, schweres, akutes, cholinerges Syndrom wurde bei 9 % der Patienten in der Monotherapie und bei 1,4 % der Patienten in der Kombinationstherapie beobachtet. Als wesentliches Symptom wurde ein früh einsetzender Durchfall in Verbindung mit anderen Symptomen wie Bauchschmerzen, Konjunktivitis (Bindehautentzündung), Rhinitis (Schnupfen), Hypotension (Absinken des Blutdrucks), Vasodilatation (Blutgefäßerweiterung), Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörung, Pupillengerade, Tränenfluss und erhöhter Speichelfluss beschrieben. Diese Symptome traten während oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion von axinotecan® auf. Diese Symptome verschwinden nach Verabreichung von Atropin.

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

Leichte Reaktionen an der Einstichstelle wurden gelegentlich beobachtet.

## Funktionsstörungen des Herzens

Ein Blutdruckanstieg während oder nach der Infusion wurde selten berichtet.

## Funktionsstörungen der Atemwege

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

## Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

## Störungen des Immunsystems

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

## Funktionsstörungen des Bewegungsapparates

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

## Laboruntersuchungen

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

Vorübergehendes und mildes bis mäßiges Ansteigen des Serum-Kreatinin-Spiegels (Nierenwert) wurde bei 7,3 % der Patienten beobachtet.

Bei der Kombinationstherapie wurden vorübergehende Serumspiegel (Grad 1 und Grad 2) entweder der SGPT, SGOT, der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei 15 %, 11 %, 11 % und 10 % der Patienten ohne progressive Lebermetastasen beobachtet. Bei 0 %, 0 %, 0 % und 1 % der Patienten wurde vorübergehend Grad 3 beobachtet. Grad 4 wurde nicht beobachtet.

Sehr selten wurde ein Anstieg der Amylase und/oder Lipase (Enzyme der Bauchspeicheldrüse) beobachtet. Seltene Hypokaliämien (Kaliummangel) und Hyponatriämien (Natriummangel) berichtet, meist im Zusammenhang mit Durchfall und Erbrechen.

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

Die meisten dieser Wirkungen sind reversibel, wenn die Behandlung beendet wird.

## Erfahrungen nach Markteinführung

Die Häufigkeiten in der Anwendungsbeobachtung sind nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

## Infektionen und parasitäre Erkrankungen

– Pilzinfektion

– Virusinfektion

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist axinotecan® aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht einfrieren.

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

Nur zur einmaligen Anwendung.

Nachdem das Konzentrat für die Infusion verdünnt wurde, kann die Lösung 6 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C - 25 °C) oder für 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) aufbewahrt werden.

Sie dürfen axinotecan® nicht verwenden, wenn Sie in der Durchstechflasche oder nach dem Verdünnen einen Niederschlag bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was axinotecan® enthält

– Der Wirkstoff ist Irinotecanhydrochlorid. Jeder Milliliter des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Irinotecanhydrochlorid-Trihydrat, entsprechend 17,33 mg Irinotecan.

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

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

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

– Die sonstigen Bestandteile sind Sorbitol (E420), Milchsäure, Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts auf 3,5), Wasser für Injektionszwecke.

**Wie axinotecan® aussieht und Inhalt der Packung**

axinotecan® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, gelbe Lösung.

axinotecan® 40 mg: eine 2 ml-Durchstechflasche.

axinotecan® 100 mg: eine 5 ml-Durchstechflasche.

axinotecan® 300 mg: eine 15 ml-Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Axionovo GmbH  
Kammerichstraße 39  
33647 Bielefeld

Tel.: 0521 988 35 - 0

Fax: 0521 988 35 - 18

E-Mail: info@axionovo.de

## Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Februar 2020.

## Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

*Hinweise zur Anwendung/Handhabung, Anleitung zur Zubereitung und Beseitigung von axinotecan® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

### Anwendung/Handhabung

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

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

### Zubereitung der Infusionslösung

Wie bei allen Arzneimittel-Lösungen zu Injektionszwecken, muss die axinotecan®-Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden.

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

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

axinotecan® darf nicht als intravenöse Bolus-Injektion oder mehr als 90 Minuten über weniger als 30 Minuten oder intravenös über weniger als 30 Minuten gegeben werden.

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort nach Verdünnen verworfen werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung verantwortlich, die normalerweise 6 Stunden bei Raumtemperatur oder 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nicht überschritten sollte, es sei denn, die Zubereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

### Beseitigung

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