

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 20 mg di irinotecan cloridrato triidrato, equivalenti a 17,33 mg di irinotecan.

Eccipienti: Sorbitolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

La soluzione è limpida, incolore o leggermente giallastra e priva di particelle visibili.

pH: 3,0 – 3,8

osmolarità: 300 – 310 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione è indicato nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma avanzato del colon-retto:

- in associazione con 5-fluorouracile e acido folinico nei pazienti non sottoposti in precedenza a chemioterapia per malattia in stadio avanzato,
- come monoterapia nei pazienti in cui un trattamento convenzionale contenente 5-fluorouracile non ha avuto successo.

Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione in combinazione con 5-fluorouracile, acido folinico e bevacizumab è indicato come terapia di prima linea per i pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Da utilizzare solo in pazienti adulti!

Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione va infuso attraverso una vena periferica o centrale.

Posologia raccomandata:

Come monoterapia (per pazienti già trattati in precedenza):

La dose consigliata di irinotecan cloridrato è 350 mg/m², somministrati mediante infusione endovenosa della durata di 30-90 minuti ogni 3 settimane (vedere paragrafi 6.6 e 4.4).

Come terapia di associazione (per i pazienti non trattati in precedenza):

La sicurezza e l'efficacia dell'irinotecan cloridrato in associazione con 5-fluorouracile (5-FU) e acido folinico (AF) sono state valutate mediante il seguente schema (vedere paragrafo 5.1).

Irinotecan cloridrato in associazione a 5-FU/AF con una somministrazione ogni 2 settimane

La dose consigliata di Irinotecan cloridrato è 180 mg/m², somministrati ogni 2 settimane mediante una infusione endovenosa della durata di 30-90 minuti, seguita da una infusione di acido folinico e 5-fluorouracile.

Per quanto riguarda la posologia e la modalità di somministrazione del bevacizumab, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del bevacizumab.

Regolazione della dose:

Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione va somministrato solo dopo una regressione adeguata di tutti gli eventi avversi entro i gradi 0 o 1 della scala NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) e quando la diarrea associata alla terapia si è completamente risolta.

All'inizio di una successiva infusione del medicinale, la dose di irinotecan cloridrato (e del 5-FU ove applicabile) deve essere ridotta in base al grado peggiore degli effetti indesiderati osservati in occasione dell'infusione precedente. Il trattamento deve essere posticipato di 1-2 settimane, allo scopo di consentire la scomparsa degli effetti indesiderati associati alla terapia.

In caso di comparsa degli effetti indesiderati elencati, deve essere effettuata una riduzione della dose nella misura del 15-20% per l'irinotecan cloridrato e/o il 5-FU, ove applicabile:

- tossicità ematologica (neutropenia di grado 4, neutropenia febbrile (neutropenia di grado 3-4 e febbre di grado 2-4), trombocitopenia e leucopenia di grado 4),
- tossicità non ematologica (di grado 3-4).

Per gli aggiustamenti posologici del bevacizumab, quando viene somministrato in associazione con irinotecan/5-FU/AF, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del bevacizumab.

Durata del trattamento:

Il trattamento con Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione va proseguito fino a quando si rilevano una oggettiva progressione della patologia o una tossicità inaccettabile.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica:

In monoterapia: i livelli di bilirubina nel sangue [fino a 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (LSN)] in pazienti con grado di performance ≤ 2 devono determinare la dose iniziale di Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione. In questi pazienti con iperbilirubinemia e tempo di protrombina superiore al 50%, la clearance dell'irinotecan risulta ridotta (vedere paragrafo 5.2) e di conseguenza il rischio di ematotossicità è più elevato. Quindi, in questa popolazione di pazienti è necessario effettuare un monitoraggio con cadenza settimanale dell'esame emocromocitometrico completo.

- Nei pazienti con un livello di bilirubina fino a 1,5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (LSN), la dose consigliata di irinotecan cloridrato è 350 mg/m²,
- Nei pazienti con un livello di bilirubina compreso fra 1,5 e 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, la dose consigliata di irinotecan cloridrato è 200 mg/m²,
- I pazienti con un livello di bilirubina oltre 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità non vanno trattati con irinotecan concentrato per soluzione per infusione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non sono disponibili dati riguardanti i pazienti con compromissione epatica trattati con irinotecan cloridrato in combinazione.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale:

L'impiego di Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione è sconsigliato nei pazienti con funzionalità renale compromessa, dato che non sono stati condotti studi in questa popolazione. (Vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anziani

Non sono stati effettuati studi specifici di farmacocinetica negli anziani. Comunque, in questa popolazione la dose deve essere stabilita con attenzione, a causa della maggiore frequenza di riduzione delle funzioni biologiche. Questa popolazione necessita di una supervisione più stretta (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Malattia infiammatoria cronica intestinale e/o occlusione intestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Ipersensibilità all'irinotecan cloridrato triidrato o a uno qualsiasi degli eccipienti di Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 4.4).
- Bilirubina >3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (vedere paragrafo 4.4).
- Grave insufficienza del midollo osseo.
- Grado di performance OMS >2.

Per altre controindicazioni di bevacizumab, fare riferimento al foglio illustrativo di questo farmaco.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'impiego di Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione va limitato alle strutture specializzate nella somministrazione della chemioterapia citotossica e va somministrato esclusivamente sotto la supervisione di un medico qualificato nell'impiego della chemioterapia antitumorale.

Date la natura e l'incidenza degli eventi avversi, Irinotecan concentrato per soluzione per infusione può essere prescritto solo nei seguenti casi, dopo una attenta valutazione del rapporto fra i benefici attesi e i possibili rischi terapeutici:

- nei pazienti che presentano un fattore di rischio, in particolare quelli con grado di performance OMS = 2;
- nei pochi rari casi in cui si ritiene che i pazienti non si atterrano alle raccomandazioni riguardanti la gestione degli effetti indesiderati (necessità di trattamento antidiarroico immediato e prolungato associato a elevata assunzione di liquidi all'insorgenza della diarrea ritardata). Per tali pazienti si raccomanda una stretta supervisione ospedaliera.

Quando l'irinotecan cloridrato è utilizzato come monoterapia, viene solitamente prescritto attenendosi allo schema posologico che prevede una somministrazione ogni 3 settimane. Comunque, lo schema posologico con somministrazione settimanale (vedere paragrafo 5.1) può essere preso in considerazione per i pazienti che necessitano di un follow-up più stretto o che sono a particolare rischio di grave neutropenia.

Diarrea ritardata:

I pazienti vanno avvertiti del rischio costituito dalla diarrea ritardata che si può verificare più di 24 ore dopo la somministrazione di Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione e in qualsiasi momento prima della somministrazione successiva. In caso di monoterapia, il tempo medio di insorgenza della prima evacuazione di feci liquide è stato di 5 giorni dopo l'infusione di Irinotecan concentrato per soluzione per infusione. I pazienti devono rapidamente informare il medico della comparsa di tale disturbo e iniziare immediatamente la terapia adeguata.

I pazienti con un rischio elevato di diarrea sono quelli sottoposti in precedenza a radioterapia addominale/pelvica, quelli con iperleucocitosi basale, quelli con grado di performance ≥ 2 e le donne. Se

non è trattata adeguatamente, la diarrea può essere letale, specialmente se il paziente presenta una concomitante neutropenia.

Non appena si rileva la prima evacuazione di feci liquide, il paziente deve iniziare a bere grandi quantità di bevande contenenti elettroliti e va iniziata immediatamente una adeguata terapia antidiarroica. Questa terapia antidiarroica sarà prescritta dal reparto presso cui è stato somministrato Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione. Dopo le dimissioni dall'ospedale, i pazienti devono procurarsi i farmaci prescritti, in modo tale da poterli utilizzare per trattare la diarrea non appena questa si manifesta. Inoltre, i pazienti devono informare il medico o il reparto che somministra Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione quando/se si manifesta la diarrea.

Il trattamento antidiarroico attualmente consigliato consiste in alte dosi di loperamide (4 mg per la prima assunzione e quindi 2 mg ogni 2 ore). Questa terapia deve continuare per 12 ore dopo l'ultima evacuazione di feci liquide e non va modificata. In nessun caso va somministrata la loperamide per più di 48 ore consecutive a queste dosi, a causa del rischio di ileo paralitico, e nemmeno per meno di 12 ore.

Quando la diarrea è associata a neutropenia grave (conta dei neutrofili <500 cellule/mm³), in aggiunta al trattamento antidiarroico va somministrato anche un antibiotico ad ampio spettro a scopo profilattico.

Il ricovero in ospedale per il trattamento della diarrea, in aggiunta alla terapia antibiotica, è consigliato nei seguenti casi:

- diarrea associata a febbre;
- grave diarrea (che richiede idratazione per via endovenosa);
- diarrea che persiste per più di 48 ore dopo l'inizio della terapia con alte dosi di loperamide.

La loperamide non va prescritta a scopo profilattico, nemmeno ai pazienti che hanno avuto diarrea ritardata in occasione delle somministrazioni precedenti.

Per i pazienti che hanno avuto una grave diarrea si consiglia una riduzione della dose per le somministrazioni successive (vedere paragrafo 4.2).

Ematologia:

Durante la terapia con Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, si consiglia un controllo settimanale dell'esame emocromocitometrico completo. I pazienti devono essere informati circa il rischio di neutropenia e il significato della febbre. La neutropenia febbrile (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ e conta dei neutrofili ≤ 1000 cellule/mm³) va trattata con urgenza in ospedale mediante antibiotici ad ampio spettro per via endovenosa.

Nei pazienti che hanno evidenziato gravi eventi ematologici, si raccomanda una riduzione della dose per la somministrazione successiva (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti che presentano diarrea grave, sussiste un maggior rischio di infezioni e tossicità ematologica. Nei pazienti che presentano diarrea grave, vanno eseguiti esami emocromocitometrici completi.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

All'inizio della terapia e prima di ciascuna somministrazione vanno effettuati test della funzionalità epatica.

Nei pazienti con bilirubina da 1,5 a 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, è necessario effettuare un controllo dell'emocromo completo con cadenza settimanale, a causa della riduzione della clearance dell'irinotecan (vedere paragrafo 5.2) che può aumentare il rischio di ematotossicità in questa popolazione. Per i pazienti con un livello di bilirubina >3 volte il LSN, vedere paragrafo 4.3.

Nausea e vomito

Prima di ciascun trattamento con irinotecan cloridrato si raccomanda un trattamento profilattico con antiemetici. Nausea e vomito sono stati riferiti frequentemente. I pazienti con vomito associato a diarrea ritardata vanno ricoverati in ospedale il prima possibile per ricevere la terapia.

Sindrome colinergica acuta

Se si manifesta la sindrome colinergica acuta (caratterizzata da diarrea precoce e da svariati altri sintomi, come sudorazione, crampi addominali, lacrimazione, miosi e salivazione), va somministrata atropina solfato (0,25 mg sottocute) a meno che non sia clinicamente controindicata (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti asmatici occorre prestare molta attenzione. Nei pazienti che hanno presentato una sindrome colinergica acuta e grave, è raccomandato l'impiego di atropina solfato a scopo profilattico in occasione delle somministrazioni successive di irinotecan cloridrato.

Disturbi dell'apparato respiratorio

La pneumopatia interstiziale che si presenta sotto forma di infiltrati polmonari non è comune durante la terapia con irinotecan. La pneumopatia interstiziale può essere fatale. I fattori di rischio potenzialmente associati alla pneumopatia interstiziale includono l'assunzione di farmaci pneumotossici, la radioterapia e i fattori stimolanti le colonie. I pazienti che presentano fattori di rischio vanno strettamente monitorati per i sintomi respiratori prima e durante la terapia con irinotecan.

Anziani

A causa della maggiore frequenza nei pazienti anziani di riduzione delle funzioni biologiche, in particolare della funzionalità epatica, la determinazione della dose di irinotecan cloridrato deve essere effettuata con estrema cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con occlusione intestinale

I pazienti non vanno trattati con Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione prima che l'occlusione intestinale si sia risolta (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non sono stati condotti studi su questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Altro

Poiché questo medicinale contiene sorbitolo, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale. Questo farmaco contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, quindi è essenzialmente "privo di sodio".

Sono stati osservati rari casi di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza circolatoria in pazienti che hanno avuto episodi di disidratazione associati a diarrea e/o vomito, o sepsi.

Durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sua interruzione, è necessario attuare misure contraccettive.

La somministrazione concomitante di irinotecan e di un potente inibitore (per esempio ketoconazolo) o induttore (per esempio rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, erba di San Giovanni) del CYP3A4 può alterare il metabolismo dell'irinotecan e di conseguenza va evitata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'interazione fra l'irinotecan e gli agenti bloccanti neuromuscolari non può essere esclusa. Dato che l'irinotecan cloridrato ha attività anticolinesterasica, i medicinali ad attività anticolinesterasica possono prolungare gli effetti di blocco neuromuscolare del suxametonio e antagonizzare il blocco neuromuscolare da farmaci non depolarizzanti.

Svariati studi hanno dimostrato che la somministrazione concomitante di farmaci anticonvulsivanti induttori del CYP3A (per esempio carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) determina una ridotta esposizione all'irinotecan, SN-38 e SN-38 glucuronide, ed effetti farmacodinamici ridotti. Gli effetti di tali medicinali anticonvulsivanti hanno provocato una riduzione dell'AUC di SN-38 e SN-38G in misura pari al 50% o superiore. Oltre all'induzione degli enzimi del citocromo P450 3A, l'aumento della glucuronidazione e dell'escrezione biliare può avere un ruolo nella riduzione dell'esposizione all'irinotecan e dei suoi metaboliti.

Uno studio ha dimostrato che la somministrazione concomitante di ketoconazolo ha determinato una riduzione dell'AUC dell'APC pari all'87% e un aumento dell'AUC dell'SN-38 pari al 109% rispetto all'irinotecan in monoterapia.

Occorre prestare attenzione nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali con note proprietà di inibizione (per esempio ketoconazolo) o induzione (per esempio rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) del metabolismo del medicinale attraverso il citocromo P450 3A4. La somministrazione concomitante di irinotecan e di un inibitore/induttore di questa via metabolica può alterare il metabolismo dell'irinotecan e va evitata (vedere paragrafo 4.4).

Nell'ambito di un piccolo studio di farmacocinetica (n = 5), nel quale 350 mg/m² di irinotecan sono stati somministrati insieme a 900 mg di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), è stata osservata una riduzione del 42% della concentrazione plasmatica del metabolita attivo dell'irinotecan, l'SN-38. L'erba di San Giovanni riduce i livelli plasmatici di SN-38. Ne consegue che l'erba di San Giovanni non va somministrata insieme all'irinotecan (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di 5-fluorouracile/acido folinico nell'ambito di una terapia combinata non modifica le proprietà farmacocinetiche dell'irinotecan.

Nell'ambito di uno studio, le concentrazioni di irinotecan erano simili per i pazienti che assumevano IRINOTECAN/5FU/FA sia da soli sia in associazione con bevacizumab. Le concentrazioni di SN-38, il metabolita attivo dell'irinotecan, sono state analizzate in un sottogruppo di pazienti (approssimativamente 30 per ciascun braccio di trattamento). Le concentrazioni di SN-38 erano mediamente del 33% superiori nei pazienti che assumevano IRINOTECAN/5FU/FA in associazione con bevacizumab rispetto ai pazienti che assumevano IRINOTECAN/5FU/FA da soli. A causa di una elevata variabilità inter-paziente e di un campione di dimensioni limitate, non è stato accertato se l'aumento osservato dei livelli di SN-38 fosse dovuto al bevacizumab. È stato rilevato un lieve aumento di eventi avversi come diarrea e leucopenia. Un numero maggiore di riduzioni della dose di irinotecan è stato riferito per i pazienti che assumevano IRINOTECAN/5FU/FA in associazione con bevacizumab.

I pazienti che manifestano grave diarrea, leucopenia o neutropenia con l'associazione di bevacizumab e irinotecan devono assumere dosi modificate di irinotecan, come specificato nel paragrafo 4.2.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati disponibili sull'uso di irinotecan cloridrato durante la gravidanza.

Irinotecan cloridrato ha dimostrato effetti embriotossici, fetotossici e teratogeni nei conigli e nei ratti. Quindi, Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione non va assunto durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Sia le donne in età fertile sia gli uomini devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante la terapia e fino a 3 mesi dopo la sua conclusione. (Vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento:

Convenzione AIFA/UNIBO 2008 – Dipartimento di Farmacologia

Nel latte di ratti in allattamento è stato rinvenuto ¹⁴C-irinotecan. Non è noto se l'irinotecan sia escreto nel latte umano. Di conseguenza, dato il potenziale di reazioni avverse nei lattanti, l'allattamento al seno va interrotto per tutta la durata della terapia con irinotecan cloridrato (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti vanno avvertiti in merito alla potenziale comparsa di vertigini o disturbi visivi che possono verificarsi entro 24 ore dalla somministrazione di Irinotecan Teva 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione; va loro consigliato di non mettersi alla guida di veicoli e di non utilizzare macchinari se si manifestano tali sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati descritti in questo paragrafo sono relativi a irinotecan. Non esiste evidenza che il profilo di sicurezza di irinotecan sia influenzato dal cetuximab o viceversa. In associazione con il cetuximab, gli effetti indesiderati aggiuntivi riferiti sono stati quelli indicati per il cetuximab (come eruzione acneiforme, 88%). Quindi, occorre leggere anche i fogli illustrativi del cetuximab.

Per informazioni sulle reazioni avverse in combinazione con bevacizumab, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del bevacizumab.

Le seguenti reazioni avverse, ritenute potenzialmente o probabilmente associate all'assunzione di Irinotecan concentrato per soluzione per infusione, sono state riferite in 765 pazienti alla dose raccomandata di 350 mg/m² in monoterapia e in 145 pazienti trattati con irinotecan cloridrato in associazione con 5FU/FA nell'ambito di un regime terapeutico con somministrazioni ogni 2 settimane alla dose raccomandata di 180 mg/m².

Gli effetti indesiderati più comuni limitanti la dose (>1/10) determinate da irinotecan concentrato sono diarrea ritardata (che si verifica più di 24 ore dopo la somministrazione) e disturbi ematici come neutropenia, anemia e trombocitopenia.

È stata spesso osservata la comparsa di sindrome colinergica acuta grave e transitoria. I sintomi principali sono diarrea precoce e vari altri sintomi come dolori addominali, congiuntivite, rinite, ipotensione, vasodilatazione, sudorazione, brividi, malessere, vertigini, disturbi visivi, miosi, lacrimazione, aumento della salivazione; tali sintomi si manifestano durante o entro le prime 24 ore successive all'infusione di irinotecan concentrato per soluzione per infusione. Questi sintomi scompaiono dopo la somministrazione di atropina (vedere paragrafo 4.4)

Diarrea ritardata

In monoterapia:

In caso di monoterapia, casi di grave diarrea sono stati osservati nel 20% dei pazienti che si sono attenuti ai consigli per il trattamento della diarrea. Sul totale dei cicli valutabili, nel 14% dei casi si è manifestata una grave diarrea. Il tempo medio di insorgenza della prima evacuazione di feci liquide è stato di 5 giorni dopo l'infusione di irinotecan concentrato per soluzione per infusione.

Nella terapia di associazione:

Casi di grave diarrea sono stati osservati nel 13,1% dei pazienti che si sono attenuti ai consigli per il trattamento della diarrea. Sul totale dei cicli valutabili, nel 3,9% dei casi si è manifestata una grave diarrea.

Disturbi del sangue

Neutropenia

La neutropenia è stata reversibile e non cumulativa; il tempo mediano per il raggiungimento del nadir è stato di 8 giorni, in caso sia di monoterapia sia di terapia combinata.

In monoterapia:

La neutropenia è stata osservata nel 78,7% dei pazienti e si è manifestata in forma grave (neutrofili <500 cellule/mm³) nel 22,6% dei pazienti. Sul totale dei cicli valutabili, il 18% presentava neutrofili inferiori a 1000 cellule/mm³, incluso il 7,6% con neutrofili <500 cellule/mm³.

Il recupero totale è stato solitamente ottenuto entro il ventiduesimo giorno.

Nel 6,2% dei pazienti e nell'1,7% dei cicli è stata riferita febbre con grave neutropenia.

Si sono verificati episodi infettivi circa nel 10,3% dei pazienti (2,5% dei cicli); questi erano associati a una grave neutropenia circa nel 5,3% dei pazienti (1,1% dei cicli) e hanno avuto esito letale in 2 casi.

Nella terapia di associazione:

La neutropenia è stata osservata nell'82,5% dei pazienti e si è manifestata in forma grave (neutrofili <500 cellule/mm³) nel 9,8% dei pazienti.

Sul totale dei cicli valutabili, il 67,3% presentava neutrofili inferiori a 1000 cellule/mm³, incluso il 2,7% con neutrofili <500 cellule/mm³.

Il recupero totale è stato solitamente ottenuto entro il settimo-ottavo giorno.

Nel 3,4% dei pazienti e nello 0,9% dei cicli è stata riferita febbre unitamente a grave neutropenia.

Si sono verificati episodi infettivi circa nel 2% dei pazienti (0,5% dei cicli); questi erano associati a una grave neutropenia circa nel 2,1% dei pazienti (0,5% dei cicli) e hanno avuto esiti letali in 1 caso.

Anemia

In monoterapia:

L'anemia è stata riferita circa nel 58,7% dei pazienti (8% con livelli di emoglobina < 8 g/dl e 0,9% con livelli di emoglobina < 6,5 g/dl).

Nella terapia di associazione:

È stata riferita anemia circa nel 97,2% dei pazienti (2,1% con livelli di emoglobina < 8 g/dl).

Trombocitopenia

In monoterapia:

La trombocitopenia (< 100.000 cellule/mm³) è stata osservata nel 7,4% dei pazienti e nell'1,8% dei cicli; con conta delle piastrine ≤ 50.000 cellule/mm³ rispettivamente nello 0,9% dei pazienti e nello 0,2% dei cicli.

Quasi tutti i pazienti hanno recuperato livelli normali entro il ventiduesimo giorno.

Nella terapia di associazione:

È stata osservata trombocitopenia (<100.000 cellule/mm³) nel 32,6% dei pazienti e nel 21,8% dei cicli. Non è stata osservata trombocitopenia grave (<50.000 cellule/mm³).

È stato riferito un caso di trombocitopenia periferica con anticorpi antiplastrine nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

Gli effetti indesiderati sono stati riassunti nella tabella seguente secondo il sistema MedDRA per la frequenza. In ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Molto comune:	≥ 1/10
Comune:	da ≥ 1/100 a < 1/10
Non comune:	da ≥ 1/1000 a < 1/100
Raro:	da ≥ 1/10.000 a < 1/1000

Molto raro < 1/10.000; non noti (non possono essere valutati in base ai dati disponibili)

Classe sistemica organica	
Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie gastrointestinali:	
Molto comune	- Diarrea ritardata
Comune	- Nausea e vomito - Episodi di disidratazione (associati a diarrea e/o vomito) - Stipsi associata a irinotecan cloridrato e/o loperamide
Non comune	- Colite pseudomembranosa (un caso documentato batteriologicamente: <i>Clostridium difficile</i>) - Insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardiocircolatoria come conseguenze della disidratazione associata a diarrea e/o vomito - Occlusione intestinale, ileo o emorragia gastrointestinale
Raro	- Colite, inclusa tiflite, colite ischemica e ulcerosa - Perforazione intestinale - Altri effetti di lieve entità come anoressia, dolori addominali e mucosite - Pancreatite sintomatica o asintomatica
Patologie del sistema emolinfopoietico:	
Molto comune	- Neutropenia (reversibile e non cumulativa) - Anemia - Trombocitopenia in caso di terapia combinata
Comune	- Neutropenia febbrile - Episodi infettivi (alcuni casi associati a grave neutropenia e con esito letale in 2 casi) - Trombocitopenia in caso di monoterapia
Molto raro	- È stato riferito un caso di trombocitopenia periferica con anticorpi antiplastrine
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	
Molto comune	- Alopecia (reversibile)
Non comune	- Lievi reazioni cutanee
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	
Molto comune	- Febbre in assenza di infezione e senza presenza concomitante di grave neutropenia
Comune	- Sindrome colinergica acuta grave e transitoria (i sintomi principali sono diarrea precoce e svariati altri sintomi come dolori addominali, congiuntivite, rinite, ipotensione, vasodilatazione, sudorazione, brividi, malessere, vertigini, disturbi visivi, miosi, lacrimazione e aumento della salivazione) - Astenia
Non comune	- Reazioni nel sito di infusione
Esami diagnostici:	
Molto comune	- Nella terapia di associazione, sono stati osservati livelli sierici transitori di grado 1 e 2 di transaminasi sierica, fosfatasi alcalina o bilirubina in assenza di metastasi epatiche in progressione.
Comune	- In monoterapia, sono stati osservati aumenti transitori da lievi a moderati nei livelli sierici di transaminasi, fosfatasi alcalina o bilirubina in assenza di metastasi epatiche in progressione. - Aumenti transitori da lievi a moderati dei livelli sierici di creatinina
Raro	- Ipokaliemia e iponatriemia
Molto raro	- Aumento di amilasi e/o lipasi

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:	
Non comune	- Pneumopatia interstiziale che si presenta sotto forma di infiltrati polmonari - Effetti precoci, come dispnea
Disturbi del sistema immunitario:	
Non comune	- Lievi reazioni allergiche
Raro	- Reazioni anafilattiche / anafilattoidi
Infezioni e infestazioni:	
Non comune	- Insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardiocircolatoria sono state osservate in pazienti che hanno evidenziato sepsi.
Patologie cardiache:	
Raro	- Ipertensione durante o dopo l'infusione.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	
Raro	- Effetti precoci come contrazioni o crampi muscolari e parestesia
Patologie del sistema nervoso:	
Molto raro	- Disturbi transitori del linguaggio

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti casi di sovradosaggio con dosaggi approssimativamente doppi rispetto alla dose terapeutica consigliata, con esiti potenzialmente letali. Le reazioni avverse più significative riferite sono state grave neutropenia e grave diarrea. Per l'irinotecan non esiste un antidoto noto. Occorre istituire una terapia di sostegno allo scopo di prevenire la disidratazione dovuta alla diarrea e di trattare qualsiasi complicanza di natura infettiva.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastico; citostatico inibitore della topoisomerasi I
Codice ATC: L01XX19

Dati sperimentali

L'irinotecan è un derivato semisintetico della camptotecina. Si tratta di un agente antineoplastico che agisce come inibitore specifico della DNA topoisomerasi I. Viene metabolizzato dalla carbossilesterasi nella maggior parte dei tessuti in SN-38, il quale ha dimostrato di essere più attivo rispetto all'irinotecan sulla topoisomerasi I purificata e più citotossico rispetto all'irinotecan contro svariate linee cellulari di tumori murini e umani. L'inibizione della DNA topoisomerasi I da parte dell'irinotecan o dell'SN-38 determina lesioni alla catena singola del DNA che bloccano la forcella di replicazione del DNA e sono responsabili della citotossicità. Questa attività citotossica risulta essere tempo-dipendente e specifica per la fase S.

In studi *in vitro*, l'irinotecan e l'SN-38 non sono stati significativamente riconosciuti dalla glicoproteina MDR-P ed evidenziano attività citotossica contro linee cellulari resistenti a doxorubicina e vinblastina.

Inoltre, l'irinotecan esplica una ampia attività antitumorale *in vivo* contro modelli tumorali murini (adenocarcinoma del dotto pancreatico P03, adenocarcinoma mammario MA16/C, adenocarcinoma del colon C38 e C51) e contro xenotrapianti umani (adenocarcinoma del colon Co-4, adenocarcinoma mammario Mx-1, adenocarcinoma gastrico ST-15 e SC-16). L'irinotecan è attivo anche contro i tumori che esprimono la glicoproteina P-MDR (leucemie P388 resistenti a vincristina e doxorubicina).

Oltre all'attività antitumorale, l'effetto farmacologico più rilevante dell'irinotecan è l'inibizione della acetilcolinesterasi.

Dati clinici

Come monoterapia:

Studi clinici di fase II/III sono stati effettuati su più di 980 pazienti (secondo lo schema posologico con una somministrazione ogni 3 settimane) affetti da carcinoma metastatico del colon-retto nei quali il precedente regime terapeutico a base di 5-FU non ha avuto successo. L'efficacia del farmaco è stata valutata in 765 pazienti con una progressione della patologia durante la terapia a base di 5-FU documentata al momento dell'inclusione nello studio.

	Fase III					
	Irinotecan contro terapia di supporto			Irinotecan contro 5FU		
	Irinotecan n=183	Terapia di supporto n=90	valori di p	Irinotecan n=127	5FU n=129	valori di p
Sopravvivenza senza progressione a 6 mesi (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p=0,03
Sopravvivenza a 12 mesi (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,0351
Sopravvivenza media (mesi)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: non applicabile

* : differenza statisticamente significativa

Negli studi di fase II, effettuati su 455 pazienti secondo lo schema posologico con una somministrazione ogni 3 settimane, la sopravvivenza senza progressione a 6 mesi è stata del 30%, mentre la sopravvivenza media è stata di 9 mesi. Il tempo medio alla progressione è stato di 18 settimane.

Inoltre, sono stati effettuati studi di fase II non comparativi su 304 pazienti trattati con un regime posologico settimanale a una dose di 125 mg/m² somministrata mediante una infusione endovenosa della durata di 90 minuti per 4 settimane consecutive seguite da 2 settimane di riposo. In questi studi, il tempo medio alla progressione è stato di 17 settimane, mentre la sopravvivenza media è stata di 10 mesi. Un profilo di sicurezza analogo è stato osservato in 193 pazienti sottoposti a regime terapeutico con somministrazione settimanale alla dose iniziale di 125 mg/m², rispetto a un regime con una somministrazione ogni 3 settimane. Il tempo medio alla comparsa della prima evacuazione di feci liquide è stato di 11 giorni.

Nella terapia di associazione:

Su 385 pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto non trattati in precedenza, è stato effettuato uno studio di fase III con un regime terapeutico con una somministrazione ogni 2 settimane (vedere "Posologia e modo di somministrazione") o una volta alla settimana. Nel regime terapeutico con una somministrazione ogni 2 settimane, il primo giorno la somministrazione di Irinotecan cloridrato concentrato per soluzione per infusione alla dose di 180 mg/m² ogni 2 settimane è seguita dall'infusione di acido folinico (200 mg/m² in un'infusione endovenosa della durata di 2 ore) e 5-fluorouracile (400 mg/m² come bolo endovenoso, seguito da 600 mg/m² in infusione endovenosa della durata di 22 ore). Il secondo giorno, sono somministrati acido folinico e 5-fluorouracile alle stesse dosi e seguendo lo stesso schema posologico del primo giorno. Nell'ambito del regime posologico con una somministrazione 1 volta alla settimana, la somministrazione di Irinotecan cloridrato concentrato per soluzione per infusione alla dose di 80 mg/m² è seguita dall'infusione di acido folinico (500 mg/m² in infusione endovenosa della durata di 2 ore) e quindi di 5-fluorouracile (2.300 mg/m² in infusione endovenosa della durata di 24 ore) nell'arco di 6 settimane.

Nello studio che ha utilizzato la terapia combinata con i 2 regimi descritti sopra, l'efficacia di Irinotecan cloridrato concentrato per soluzione per infusione è stata valutata in 198 pazienti trattati con:

	Regimi di associazione (n=198)		schema settimanale (n=50)		Schema ogni 2 settimane (n=148)	
	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA
Tasso di risposta (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
valore di p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Tempo medio alla progressione (mesi)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
valore di p	p<0,001		NS		p=0,001	
Durata media della risposta (mesi)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
valore di p	NS		p=0,043		NS	
Durata media della risposta e della stabilizzazione (mesi)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
valore di p	p<0,001		NS		p=0,003	
Tempo medio al fallimento terapeutico (mesi)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
valore di p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Sopravvivenza media (mesi)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
valore di p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracile
FA: acido folinico

NS: non significativo

*: Come da analisi della popolazione secondo il protocollo

Nello schema di somministrazione 1 volta alla settimana, l'incidenza di diarrea grave è stata del 44,4% nei pazienti trattati con Irinotecan cloridrato concentrato per soluzione per infusione in combinazione con 5FU/FA e del 25,6% nei pazienti trattati con 5FU/FA da soli. L'incidenza di neutropenia grave (conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³) è stata del 5,8% nei pazienti trattati con Irinotecan concentrato per soluzione per infusione in combinazione con 5FU/FA e del 2,4% nei pazienti trattati 5FU/FA da soli.

Inoltre, il tempo medio al deterioramento definitivo del grado performance è stato significativamente maggiore nel gruppo che ha assunto irinotecan in associazione rispetto al gruppo che ha assunto 5FU/FA da soli (p=0,046).

La qualità della vita è stata valutata nell'ambito di questo studio di fase III utilizzando il questionario EORTC QLQ-C30. Il tempo al deterioramento definitivo è stato costantemente maggiore nei gruppi che hanno assunto irinotecan. L'evoluzione dello stato di salute generale/della qualità di vita è stata lievemente migliore nel gruppo che ha assunto irinotecan in associazione, sebbene in misura non significativa; questo ha dimostrato che l'efficacia dell'irinotecan in associazione è ottenibile senza compromettere la qualità di vita.

In associazione con bevacizumab:

Uno studio clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo ha valutato il bevacizumab in associazione con CAMPTO/5FU/FA come terapia di prima linea per il carcinoma metastatico del colon-retto (studio AVF2107g). L'aggiunta di bevacizumab all'associazione CAMPTO/5FU/FA ha determinato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza complessiva. Il beneficio clinico, misurato in base alla sopravvivenza complessiva, è stato rilevato in tutti i sottogruppi di pazienti pre-specificati, inclusi quelli definiti in base a età, sesso, grado di performance, localizzazione del tumore primario, numero di organi coinvolti e durata della patologia metastatica. Fare

riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del bevacizumab. I risultati relativi all'efficacia dello studio AVF2107g sono riassunti nella tabella sottostante.

	AVF2107g	
	Braccio 1	Braccio 2
	IRINOTECAN/5FU/FA + placebo	IRINOTECAN/5FU/FA + Avastin ^a
Numero di pazienti	411	402
Sopravvivenza complessiva		
Tempo medio (mesi)	15,6	20,3
Intervallo di confidenza al 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard ratio ^b		0,660
valore di p		0,00004
Sopravvivenza senza progressione		
Tempo medio (mesi)	6,2	10,6
Hazard ratio		0,54
valore di p		<0,0001
Tasso di risposta complessiva		
Tasso (%)	34,8	44,8
Intervallo di confidenza al 95%	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
valore di p		0,0036
Durata della risposta		
Tempo medio (mesi)	7,1	10,4
25°–75° percentile (mesi)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg ogni 2 settimane.

^bRelativo al braccio di controllo.

Dati di farmacocinetica / farmacodinamica

L'intensità delle principali tossicità rilevate con Irinotecan cloridrato concentrato per soluzione per infusione (per esempio leuconopenia e diarrea) è correlata all'esposizione (AUC) al farmaco d'origine e al metabolita SN-38. Correlazioni significative sono state osservate fra la tossicità ematologica (riduzione al nadir del numero di globuli bianchi e neutrofili) o l'intensità della diarrea e i valori di AUC dell'irinotecan e del metabolita SN-38 in monoterapia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio di fase I condotto su 60 pazienti con un regime posologico che prevedeva una infusione endovenosa della durata di 30 minuti alla dose di 100-750 mg/m² ogni 3 settimane, l'irinotecan ha evidenziato un profilo di eliminazione bifasico o trifasico. La clearance plasmatica media era 15 l/h/m² e il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) era 157 l/m². Nel modello trifasico, l'emivita plasmatica media era 12 minuti nella prima fase, 2,5 ore nella seconda fase e 14,2 ore nella fase terminale. L'SN-38 ha evidenziato un profilo di eliminazione bifasico, con un'emivita di eliminazione terminale media di 13,8 ore. Alla fine dell'infusione, con la dose consigliata di 350 mg/m², il picco delle concentrazioni plasmatiche medie di irinotecan e di SN-38 era rispettivamente pari a 7,7 µg/ml e a 56 ng/ml; i valori relativi all'area media sotto la curva (AUC) erano rispettivamente pari a 34 µg.h/ml e 451 ng.h/ml. Per l'SN-38 solitamente si osserva un'ampia variabilità inter-individuale dei parametri farmacocinetici.

È stata effettuata un'analisi farmacocinetica di popolazione dell'irinotecan in 148 pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto, trattati secondo svariati regimi terapeutici e con dosi differenti nell'ambito di alcuni studi di fase II. I parametri farmacocinetici, stimati mediante un modello a 3 compartimenti, sono risultati analoghi a quelli osservati negli studi di fase I. Tutti gli studi hanno dimostrato che la concentrazione dell'irinotecan (CPT-11) e dell'SN-38 aumenta proporzionalmente alla

dose di CPT-11 somministrata; le loro proprietà farmacocinetiche sono indipendenti dal numero di cicli precedenti e dallo schema di somministrazione.

In vitro, il legame alle proteine plasmatiche di irinotecan e SN-38 è stato rispettivamente del 65% e del 95% circa.

Gli studi sull'equilibrio di massa e sul metabolismo effettuati mediante il farmaco marcato con ¹⁴C hanno dimostrato che più del 50% di una dose di irinotecan somministrata per via endovenosa è escreto in forma inalterata: il 33% nelle feci principalmente attraverso la bile e il 22% nell'urina.

Le vie metaboliche sono due e ciascuna riguarda almeno il 12% della dose:

- idrolisi da parte della carbossilesterasi nel metabolita attivo SN-38; l'SN-38 è eliminato principalmente mediante glucuronidazione e successivamente per escrezione biliare e renale (meno dello 0,5% della dose di irinotecan). L'SN-38 glucuronide in seguito è probabilmente idrolizzato nell'intestino.
- Ossidazioni dipendenti dall'enzima citocromo P450 3A, che determinano l'apertura dell'anello piperidinico esterno, con la formazione di un derivato dell'acido aminopentanoico (APC) e di un derivato dell'amina primaria (NPC) (vedere paragrafo 4.5).

L'irinotecan in forma invariata è la specie presente nel plasma in quantità maggiore, seguito da APC, SN-38 glucuronide e SN-38. Solo l'SN-38 ha una significativa attività citotossica.

La clearance dell'irinotecan si riduce circa del 40% nei pazienti che presentano bilirubinemia fra 1,5 e 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. In questi pazienti, una dose di irinotecan pari a 200 mg/m² determina un'esposizione plasmatica al medicinale paragonabile a quella osservata con 350 mg/m² nei pazienti affetti da cancro, ma con parametri epatici nella norma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'irinotecan e l'SN-38 hanno dimostrato di essere mutageni *in vitro* nel test di aberrazione cromosomica condotto su cellule ovariche di criceto cinese (CHO), così come nel test del micronucleo condotto *in vivo* nei topi. Comunque, nel test di Ames hanno dimostrato di essere privi di qualsiasi potenziale mutageno.

Nei ratti trattati 1 volta alla settimana per un periodo di 13 settimane con la dose massima di 150 mg/m² (meno della metà della dose consigliata per l'uomo), 91 settimane dopo la fine del trattamento non è stato riferito alcun caso di tumore correlato alla terapia.

Sono stati eseguiti studi di tossicità per dosi singole e ripetute di irinotecan cloridrato su topi, ratti e cani. I principali effetti tossici sono stati riscontrati a carico del sistema emopoietico e linfatico. Nei cani, è stata riferita diarrea ritardata associata ad atrofia e necrosi focale della mucosa intestinale. Nel cane è stata osservata anche alopecia.

La gravità di questi effetti era dose-dipendente e reversibile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo

Acido lattico

Sodio idrossido e acido cloridrico

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Convenzione AIFA/UNIBO 2008 – Dipartimento di Farmacologia

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri farmaci, fatta eccezione per quelli elencati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità dei flaconcini sigillati è 2 anni.

Irinotecan Teva concentrato per soluzione per infusione va diluito immediatamente dopo l'apertura.

La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata dopo la diluizione con sodio cloruro soluzione 0,9% o destrosio soluzione 5% per 24 ore a temperatura ambiente oppure, in caso di diluizione con destrosio soluzione 5% per 48 ore a una temperatura di 2-8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto va utilizzato subito. In caso contrario, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione del prodotto e delle condizioni pre-uso che, di norma, non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la ricostituzione / diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche e controllate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.
Per la conservazione del prodotto medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Irinotecan Teva 40 mg/2ml concentrato:

Un flaconcino in vetro ambrato da 5-ml, con tappo in gomma bromobutilica e capsula in alluminio con flip-off rosso.

Irinotecan Teva 100 mg/5ml concentrato:

Un flaconcino in vetro ambrato da 5-ml, con tappo in gomma bromobutilica e capsula in alluminio con flip-off blu.

Irinotecan Teva 500 mg/25ml concentrato:

Un flaconcino in vetro ambrato da 37 ml con tappo in gomma bromobutilica e capsula in alluminio con flip-off giallo.

Dimensioni delle confezioni: 1 o 5 flaconcini per confezione
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Come altri agenti antineoplastici, Irinotecan Teva concentrato per soluzione per infusione va preparato e maneggiato con cautela. È necessario utilizzare occhiali, mascherina e guanti. Le donne in gravidanza non devono maneggiare gli agenti citotossici.

Se Irinotecan Teva concentrato o in soluzione diluita entra in contatto con la pelle, lavarsi immediatamente e a fondo con acqua e sapone. Se Irinotecan Teva concentrato o in soluzione diluita entra in contatto con le membrane mucose, sciacquare immediatamente con acqua.

Preparazione per la somministrazione mediante infusione endovenosa:

Come qualsiasi altro farmaco iniettabile, IRINOTECAN TEVA CONCENTRATO VA DILUITO IN CONDIZIONI ASETTICHE (vedere paragrafo 6.3).

Se nei flaconcini sigillati o dopo la ricostituzione si osserva qualsiasi tipo di precipitato, il prodotto va gettato e smaltito nel rispetto delle procedure standard previste per gli agenti citotossici.

Aspirare in condizioni asettiche la quantità necessaria di Irinotecan Teva concentrato dal flaconcino mediante una siringa calibrata e iniettarla in una sacca o in un flacone per infusione da 250 ml contenente sodio cloruro soluzione 0,9% o destrosio soluzione 5%. La soluzione per infusione va quindi mescolata a fondo mediante rotazione manuale.

Smaltimento:

Tutti i materiali utilizzati per la diluizione e la somministrazione vanno smaltiti nel rispetto delle procedure ospedaliere standard previste per gli agenti citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Via Messina 38 - 20154 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038350017/M - 1 flaconcino di vetro da 2 ml
038350029/M - 5 flaconcini di vetro da 2 ml
038350031/M - 1 flaconcino di vetro da 5 ml
038350043/M - 5 flaconcini di vetro da 5 ml
038350056/M - 1 flaconcino di vetro da 25 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16 luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2009