

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il concentrato contiene 20 mg/ml di irinotecan cloridrato triidrato (equivalenti a 17,33 mg di irinotecan).

Ogni flaconcino da 2 ml contiene 40 mg irinotecan cloridrato triidrato concentrato per soluzione per infusione (40 mg/2 ml).

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 100 mg irinotecan cloridrato triidrato concentrato per soluzione per infusione (100 mg/5 ml).

Ogni flaconcino da 15 ml contiene 300 mg irinotecan cloridrato triidrato concentrato per soluzione per infusione (300 mg/15 ml).

Ogni flaconcino da 25 ml contiene 500 mg irinotecan cloridrato triidrato concentrato per soluzione per infusione (500 mg/25 ml).

Ogni flaconcino da 50 ml contiene 1.000 mg irinotecan cloridrato triidrato concentrato per soluzione per infusione (1.000 mg/50 ml).

Eccipiente(i) con effetto noto: Sorbitolo (E420)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione trasparente di colore giallo.

pH 3.0-3.8

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Irinotecan Medac è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma avanzato del colon-retto:

- in combinazione con 5-fluorouracile e acido folinico in pazienti che non sono stati trattati precedentemente con chemioterapia per malattia avanzata;
- come monoterapia in pazienti nei quali un trattamento convenzionale contenente 5-fluorouracile non ha avuto successo.

Irinotecan Medac in combinazione con cetuximab è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per l'epidermal growth factor (EGFR), RAS wild-type, che non sono stati trattati precedentemente per la malattia metastatica o dopo fallimento di terapia citotossica contenente irinotecan (vedere paragrafo 5.1).

Irinotecan Medac in combinazione con 5-fluorouracile, acido folinico e bevacizumab è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma metastatico del colon o del retto.

Irinotecan Medac in combinazione con capecitabina, con o senza bevacizumab, è indicato per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Da utilizzare solo in pazienti adulti. La soluzione per infusione di Irinotecan Medac per infusione deve essere infusa in una vena centrale o periferica.

Dosaggio raccomandato

In monoterapia (per pazienti precedentemente trattati):

La dose raccomandata di irinotecan è di 350 mg/m² somministrati per infusione endovenosa di durata non inferiore a 30 minuti e non superiore a 90 minuti ogni 3 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 6.6).

In terapia di combinazione (per pazienti in precedenza non trattati):

La sicurezza e l'efficacia dell'irinotecan in combinazione con 5-fluorouracile (5-FU) e acido folinico (FA) sono state determinate con il seguente schema di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Irinotecan più 5-FU/FA per trattamento ogni 2 settimane:

La dose raccomandata di irinotecan è 180 mg/m² somministrati una volta ogni 2 settimane come infusione endovenosa della durata di 30-90 minuti, seguita dall'infusione di acido folinico e 5-fluorouracile.

Per il dosaggio e le modalità di somministrazione di cetuximab in combinazione con irinotecan, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto relative a questo medicinale. Normalmente, viene utilizzata la stessa dose di irinotecan somministrata negli ultimi cicli del regime precedente contenente irinotecan. L'irinotecan non deve essere somministrato prima che sia trascorsa un'ora dalla fine dell'infusione del cetuximab.

Per la posologia e la modalità di somministrazione del bevacizumab, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto del bevacizumab.

Per il dosaggio e le modalità di somministrazione in combinazione con capecitabina, fare riferimento al paragrafo 5.1 e ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina.

Aggiustamento del dosaggio

L'irinotecan deve essere somministrato dopo che tutti gli eventi avversi sono rientrati nei gradi 0 o 1 della scala NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) e quando la diarrea correlata al trattamento è completamente risolta.

All'inizio di un ciclo successivo di infusioni, la dose di irinotecan, e se del caso di 5FU, deve essere diminuita in accordo con il grado degli eventi avversi più gravi osservati nell'infusione precedente. Il trattamento deve essere ritardato di 1-2 settimane per permettere il ritorno alla normalità degli eventi avversi correlati al trattamento..

In presenza dei seguenti eventi avversi, si deve applicare una riduzione del 15-20% della dose di irinotecan e/o 5-FU, quando applicabile:

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

Devono comunque essere seguite le raccomandazioni relative alle modifiche del dosaggio di cetuximab quando somministrato in combinazione con irinotecan riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relative a questo medicinale.

In combinazione con capecitabina, per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni si raccomanda una riduzione della dose iniziale di capecitabina a 800 mg/m² due volte al giorno come riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina. Fare inoltre riferimento alle

raccomandazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina per le modifiche del dosaggio in regime di combinazione.

Durata del trattamento

Il trattamento con irinotecan deve essere continuato fino a quando non si osserva una progressione oggettiva della malattia o finché non compaiono sintomi di tossicità inaccettabile.

Popolazioni speciali

Pazienti con funzionalità epatica ridotta

In monoterapia: I valori di bilirubina ematica (fino a 3 volte il limite superiore dell'intervallo normale [LSN]) in pazienti con Performance Status ≤ 2 , devono determinare la dose iniziale di irinotecan. In questi pazienti con iperbilirubinemia e tempo di protrombina superiori al 50%, la clearance dell'irinotecan è ridotta (vedere paragrafo 5.2) e pertanto è maggiore il rischio di epatotossicità. Per questo motivo, in questi pazienti, è necessario effettuare un monitoraggio settimanale dell'esame emocromocitometrico completo.

- Nei pazienti con valori di bilirubina fino a 1,5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (LSN), la dose raccomandata di irinotecan è 350 mg/m²,
- In pazienti con valori di bilirubina da 1,5 a 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (LSN), la dose raccomandata di irinotecan è 200 mg/m²,
- I pazienti con valori di bilirubina oltre 3 volte il LSN non devono essere trattati con irinotecan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica trattati con irinotecan in associazione.

Pazienti con funzionalità renale ridotta:

Poiché non sono stati condotti studi specifici in pazienti con funzionalità renale alterata, l'uso di irinotecan in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anziani

Non sono stati condotti studi specifici di farmacocinetica negli anziani. Tuttavia, a causa della maggiore frequenza di diminuzione delle funzioni biologiche, in questi pazienti la scelta del dosaggio deve essere effettuata con cautela. Questi pazienti richiedono un controllo più intenso (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Irinotecan Medac nei bambini non è stata ancora stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o somministrazione del medicinale

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Malattia infiammatoria cronica intestinale e/o occlusione intestinale (vedere paragrafo 4.4).

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Allattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Valori di bilirubina >3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (vedere paragrafo 4.4).
- Grave insufficienza midollare.
- "Performance status" WHO > 2.
- Uso concomitante con Erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.5)
- Vaccini vivi attenuati (vedere paragrafo 4.5)

Per ulteriori controindicazioni di cetuximab, bevacizumab o capecitabina, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di Irinotecan Medac deve essere riservato a unità specializzate nella somministrazione di chemioterapie citotossiche e deve essere somministrato soltanto sotto la supervisione di un medico qualificato nell'uso di chemioterapie antineoplastiche.

Data la natura e l'incidenza di eventi avversi, Irinotecan Medac deve essere prescritto soltanto nei seguenti casi dopo la valutazione dei benefici previsti rispetto agli eventuali rischi terapeutici:

- in pazienti che presentano fattori di rischio, particolarmente quelli con un Performance Status WHO = 2.
- in quei rari casi per i quali è prevedibile una scarsa aderenza del paziente alle istruzioni per il trattamento degli eventi avversi (necessità di trattamento antidiarroico immediato e prolungato associato all'assunzione di grandi quantità di liquidi alla comparsa della diarrea ritardata). Si raccomanda per tali pazienti una stretta sorveglianza in ospedale.

Quando Irinotecan Medac è usato in monoterapia, di norma è somministrato secondo lo schema di 1 dose ogni 3 settimane. Tuttavia lo schema settimanale (vedere paragrafo 5) può essere considerato come alternativa per pazienti che abbiano bisogno di un controllo più frequente o che siano particolarmente a rischio di neutropenia grave

Diarrea ritardata

I pazienti devono essere consapevoli del rischio di diarrea ritardata che può insorgere più di 24 ore dopo la somministrazione dell'irinotecan e in qualsiasi momento precedente il ciclo successivo. In monoterapia, il tempo mediano di comparsa della prima evacuazione liquida è stato il 5° giorno dopo l'infusione di irinotecan. I pazienti devono informare rapidamente il medico in caso di insorgenza della diarrea e iniziare immediatamente la terapia appropriata.

I pazienti a rischio maggiore di diarrea sono quelli precedentemente trattati con radioterapia addominale/pelvica, quelli con iperleucocitosi al basale, quelli con Performance Status ≥ 2 e le donne. Se non viene trattata appropriatamente, la diarrea può minacciare la sopravvivenza, particolarmente se il paziente è contemporaneamente neutropenico.

Appena compare la prima evacuazione di feci liquide, il paziente deve iniziare a bere grossi volumi di liquidi sotto forma di bevande contenenti elettroliti e deve essere immediatamente iniziata un'appropriata terapia antidiarroica. Il trattamento antidiarroico sarà prescritto dal reparto nel quale è stato somministrato Irinotecan Medac. Dopo la dimissione dall'ospedale, i pazienti devono avere a disposizione i medicinali prescritti, in modo che possano trattare la diarrea non appena questa insorga. Inoltre, essi devono informare il proprio medico o il reparto che ha somministrato Irinotecan Medac della comparsa della diarrea.

Il trattamento antidiarroico attualmente raccomandato è costituito da loperamide ad alte dosi (4 mg per la prima somministrazione e quindi 2 mg ogni 2 ore). Questa terapia deve continuare per 12 ore dopo

l'ultima evacuazione di feci liquide e non deve essere modificata. In nessun caso la loperamide deve essere somministrata a queste dosi per più di 48 ore consecutive, a causa del rischio di ileo paralitico, né per meno di 12 ore.

Quando la diarrea è associata a neutropenia grave (conta dei neutrofili <500 cellule/mm³) occorre aggiungere al trattamento antidiarroico una profilassi con antibiotici ad ampio spettro.

Oltre al trattamento antibiotico, si raccomanda l'ospedalizzazione per la gestione della diarrea, nei seguenti casi:

- diarrea associata a febbre,
- diarrea grave (tale da richiedere reidratazione per via endovenosa),
- diarrea persistente dopo 48 ore dall'inizio della terapia con alte dosi di loperamide.

La loperamide non deve essere somministrata come profilassi, anche nei pazienti che nei cicli precedenti hanno presentato diarrea ritardata.

Nei pazienti che hanno avuto diarrea grave, si raccomanda una riduzione di dosaggio nei cicli successivi (vedere paragrafo 4.2).

Ematologia

Negli studi clinici, la frequenza di neutropenia di Grado 3 e 4 della scala NCI CTC è stata significativamente più elevata nei pazienti che avevano ricevuto una precedente irradiazione della zona pelvica/addominale rispetto a quelli che non avevano ricevuto tale irradiazione. I pazienti con livelli sierici di bilirubina totale al basale pari a 1,0 mg/dl o maggiori hanno inoltre mostrato una probabilità significativamente maggiore di riportare neutropenia di Grado 3 o 4 al primo ciclo rispetto a quei pazienti con livelli di bilirubina inferiori a 1,0 mg/dl.

Dovrà essere effettuato un controllo settimanale completo dell'emocromo durante il trattamento con Irinotecan Medac. I pazienti devono essere a conoscenza del rischio di neutropenia e del significato della febbre. La neutropenia febbrile (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ e conta dei neutrofili ≤ 1000 cellule/mm³) deve essere trattata urgentemente in ospedale con antibiotici a largo spettro per via endovenosa.

Nei pazienti che hanno presentato eventi ematologici gravi, si raccomanda una riduzione della dose per le somministrazioni successive (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con diarrea grave è maggiore il rischio di infezioni e di tossicità ematologica. Nei pazienti con diarrea grave, dovrà essere effettuato il controllo completo dell'emocromo.

Compromissione epatica

Gli esami di funzionalità epatica devono essere effettuati in condizioni basali e prima di ogni ciclo di trattamento.

Un monitoraggio settimanale dell'esame emocromocitometrico completo deve essere condotto in pazienti con valori di bilirubina compresi tra 1.5 e 3 volte il LSN causati da una diminuzione della clearance di irinotecan (vedere paragrafo 5.2) e conseguente incremento del rischio di ematotossicità in questa popolazione. Per pazienti con valori di bilirubina > 3 volte il LSN (vedere paragrafo 4.3).

Nausea e vomito

Si raccomanda un trattamento profilattico con un antiemetico prima di ogni trattamento con Irinotecan Medac. Nausea e vomito sono stati riportati frequentemente. I pazienti con vomito associato a diarrea ritardata devono essere ricoverati in ospedale al più presto possibile per il trattamento.

Sindrome colinergica acuta

Se compare una sindrome colinergica acuta (definita come diarrea precoce associata a diversi altri segni e sintomi quali sudorazione, crampi addominali, miosi e salivazione), deve essere somministrata atropina solfato (0,25 mg per via sottocutanea) a meno che non siano presenti controindicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.8).

Questi sintomi possono essere osservati durante o subito dopo l'infusione di irinotecan, si ritengono correlati all'attività anticolinesterasica del precursore di irinotecan, e ci si aspetta che si verifichino più frequentemente con dosi più elevate di irinotecan.

Usare con cautela nei pazienti con asma. Nei pazienti che abbiano presentato una sindrome colinergica acuta e grave, è raccomandato l'uso profilattico di atropina solfato con le somministrazioni successive di Irinotecan Medac.

Patologie respiratorie

La malattia polmonare interstiziale che si manifesta sotto forma di infiltrati polmonari e non comune durante il trattamento con irinotecan. La malattia polmonare interstiziale può essere fatale.

Fattori di rischio eventualmente associati con lo sviluppo della malattia polmonare interstiziale includono l'uso di medicinali pneumotossici, radioterapia e fattori di stimolazione delle colonie. I pazienti con fattori di rischio devono essere strettamente monitorati per i sintomi respiratori prima e durante la terapia con irinotecan.

Stravaso

Sebbene l'irinotecan non sia un noto agente vescicante, si deve usare cautela in modo da evitare lo stravaso e si deve monitorare il sito di infusione per quanto riguarda segni di infiammazione. In caso di stravaso, si raccomanda il lavaggio del sito e l'applicazione di ghiaccio.

Anziani

A causa della maggiore frequenza di diminuzione delle funzioni biologiche, in particolare della funzionalità epatica, nei pazienti anziani, la scelta del dosaggio di Irinotecan Medac in questa popolazione deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Malattia infiammatoria cronica intestinale e/o occlusione intestinale

I pazienti non devono essere trattati con Irinotecan Medac fino alla risoluzione dell'occlusione intestinale (vedere paragrafo 4.3).

Funzionalità renale

È stato osservato un aumento della creatinina sierica o dell'azoto ureico nel sangue. Sono stati osservati casi di insufficienza renale acuta. Questi eventi sono stati generalmente attribuiti a complicazioni di una infezione o a disidratazione correlata a nausea, vomito, o diarrea. Sono stati riportati rari casi di disfunzione renale dovuta a sindrome da lisi tumorale.

Terapia radiante

I pazienti che hanno ricevuto una precedente irradiazione della zona pelvica/addominale sono esposti ad un rischio maggiore di mielosoppressione in seguito alla somministrazione di irinotecan. I medici devono usare cautela nel trattare pazienti che siano stati precedentemente sottoposti ad irradiazione estensiva (per es. percentuale di midollo osseo irradiato >25% ed entro 6 settimane prima di iniziare il trattamento con irinotecan). Per questa popolazione di pazienti potrebbe essere indicato un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Patologie cardiache

Sono stati osservati eventi ischemici del miocardio a seguito del trattamento con irinotecan prevalentemente nei pazienti con patologie cardiache preesistenti, con altri noti fattori di rischio di malattie cardiache, o che siano stati sottoposti ad una precedente chemioterapia citotossica (vedere paragrafo 4.8).

Di conseguenza, i pazienti con noti fattori di rischio devono essere sottoposti a stretto monitoraggio, e devono essere adottate le misure necessarie per cercare di ridurre al minimo tutti i fattori di rischio modificabili (ad es., fumo, ipertensione e iperlipidemia).

Patologie vascolari:

Irinotecan è stato raramente associato ad eventi tromboembolici (embolia polmonare, trombosi venosa, e tromboembolismo arterioso) in pazienti che presentavano fattori di rischio multipli in aggiunta alla neoplasia sottostante.

Pazienti con ridotta attività UGT1A1

I pazienti che sono metabolizzatori lenti del UGT1A1, come i pazienti con sindrome di Gilbert (ad es. omozigoti per le varianti UGT1A1*28 o *6) sono a maggior rischio di neutropenia grave e diarrea dopo il trattamento con irinotecan. Questo rischio aumenta con il livello di dose di irinotecan.

Sebbene non sia stata stabilita una riduzione precisa della dose iniziale, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose iniziale di irinotecan per i pazienti che sono metabolizzatori lenti del UGT1A1, in particolare i pazienti a cui vengono somministrate dosi >180 mg/m² o i pazienti fragili. Occorre prendere in considerazione le linee guida cliniche applicabili per le raccomandazioni sulla dose in questa popolazione di pazienti. Le dosi successive possono essere aumentate in base alla tolleranza individuale del paziente al trattamento.

La genotipizzazione dell'UGT1A1 può essere utilizzata per identificare i pazienti a rischio aumentato di neutropenia grave e diarrea, tuttavia l'utilità clinica della genotipizzazione pre-trattamento è incerta, poiché il polimorfismo dell'UGT1A1 non tiene conto di tutta la tossicità osservata dalla terapia con irinotecan (vedere paragrafo 5.2).

Altri

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

Le donne in età fertile e gli uomini devono fare uso di adeguati metodi contraccettivi durante il trattamento e rispettivamente fino ad 1 mese e 3 mesi dopo il trattamento.

La somministrazione concomitante dell'irinotecan con un potente inibitore (ad es. ketoconazolo) o un induttore (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) del CYP3A4 può alterare il metabolismo di irinotecan e deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)

Vaccino contro la febbre gialla: Rischio di reazione generalizzata da vaccini ad esito fatale.

Erba di San Giovanni: Riduzione dei livelli plasmatici del metabolita attivo di irinotecan, SN-38.

In un piccolo studio di farmacocinetica (n=5), in cui sono stati somministrati 350 mg/m² di irinotecan contemporaneamente a 900 mg di Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), è stata osservata una riduzione del 42% delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo dell'irinotecan, l'SN-38.

L'Erba di San Giovanni riduce i livelli plasmatici di SN-38. Di conseguenza, l'Erba di San Giovanni non deve essere somministrata con l'irinotecan.

Vaccini vivi attenuati: Rischio di reazione generalizzata da vaccini, con possibile esito fatale. L'uso concomitante è controindicato durante il trattamento con irinotecan e per i 6 mesi successivi all'interruzione della chemioterapia. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a tali vaccini può essere ridotta.

Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4)

La somministrazione concomitante di irinotecan con forti inibitori o induttori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) può alterare il metabolismo dell'irinotecan e deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

Potenti induttori del CYP3A4 e/o del UGT1A1: (ad es., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina)

Rischio di esposizione ridotta ad irinotecan, al SN-38 e al glucuronide SN-38 ed effetti farmacodinamici ridotti. Diversi studi hanno mostrato che la somministrazione concomitante di medicinali anticonvulsivanti che inducono il CYP3A4 porta ad una ridotta esposizione ad irinotecan, al SN-38 e al glucuronide SN-38 ed effetti farmacodinamici ridotti. Gli effetti di tali medicinali anticonvulsivanti hanno portato ad una riduzione dell'AUC di SN-38 e del SN-38G pari o superiore al 50%. Oltre all'induzione degli enzimi CYP3A4, un aumento della glucuronidazione e dell'escrezione biliare può contribuire a ridurre l'esposizione ad irinotecan e ai suoi metaboliti. Inoltre con la fenitoina: rischio di peggioramento delle convulsioni derivante dalla riduzione dell'assorbimento nell'apparato digerente della fenitoina ad opera del medicinale citotossico.

Potenti inibitori del CYP3A4: (per es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi, claritromicina, eritromicina, telitromicina): uno studio ha dimostrato che la somministrazione concomitante di ketoconazolo ha prodotto una riduzione dell'AUC dell'APC dell'87% e un aumento dell'AUC del SN-38 del 109% rispetto all'irinotecan somministrato in monoterapia.

Inibitori del UGT1A1: (per es. atazanavir, ketoconazolo, regorafenib) Rischio di aumento dell'esposizione sistemica a SN-38, il metabolita attivo di irinotecan. Tale aspetto deve essere tenuto in considerazione dai medici se la combinazione non è inevitabile.

Altri inibitori del CYP3A4: (per es. crizotinib, idelalisib)
Rischio di aumento della tossicità di irinotecan, a causa della diminuzione del metabolismo di irinotecan ad opera di crizotinib o idelalisib.

Cautela per l'uso

Antagonisti della vitamina K: aumento del rischio di emorragie ed eventi trombotici nelle patologie tumorali. Se è richiesto l'uso di antagonisti della vitamina K, è necessario un aumento della frequenza nel monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio).

Uso concomitante da tenere in considerazione

Immunosoppressori: (per es. ciclosporina, tacrolimus): immunosoppressione eccessiva con rischio di linfoproliferazione.

Bloccanti neuromuscolari: l'interazione tra irinotecan e bloccanti neuromuscolari non può essere esclusa. Poiché Irinotecan Medac ha attività anticolinesterasica, i medicinali con attività anticolinesterasica possono prolungare gli effetti di blocco neuromuscolare del suxametonio mentre il blocco neuromuscolare di medicinali non depolarizzanti può essere ostacolato.

Altre combinazioni

5-fluorouracile/acido folinico: la somministrazione concomitante di 5-fluorouracile/acido folinico nel regime di combinazione non modifica la farmacocinetica di irinotecan.

Bevacizumab: i risultati di uno studio dedicato alle interazioni farmacologiche non ha dimostrato alcun effetto significativo di bevacizumab sulla farmacocinetica di irinotecan e del suo metabolita attivo SN-38. Tuttavia, ciò non preclude un aumento delle tossicità a causa delle loro proprietà farmacologiche.

Cetuximab: non vi sono evidenze che il profilo di sicurezza di irinotecan sia influenzato da cetuximab o viceversa.

4.6 Gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile e gli uomini devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante e fino a 1 mese e 3 mesi, rispettivamente, dopo il trattamento.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di irinotecan in donne in gravidanza.

L'irinotecan si è mostrato embriotossico e teratogeno negli animali. Di conseguenza, alla luce dei risultati derivanti dagli studi sugli animali e del meccanismo d'azione dell'irinotecan, Irinotecan Medac non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che non sia chiaramente necessario.

Allattamento

¹⁴C-irinotecan è stato ritrovato nel latte di ratti che allattano. Non è noto se l'irinotecan venga escreto nel latte materno. Di conseguenza, a causa di potenziali reazioni avverse nel lattante, l'allattamento al seno deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con Irinotecan Medac (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo circa l'effetto di irinotecan sulla fertilità. Negli animali sono stati documentati gli effetti avversi di irinotecan sulla fertilità della prole (vedere paragrafo 5.3).

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

Irinotecan Medac ha una moderata influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti della possibile comparsa di capogiri e di disturbi visivi che possono verificarsi entro le 24 ore seguenti la somministrazione di irinotecan, e di non guidare o non utilizzare macchinari nel caso in cui insorgano questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

STUDI CLINICI

I dati relativi alle reazioni avverse sono stati ampiamente raccolti dagli studi nel carcinoma del colonretto metastatico; la frequenza è sotto riportata. Ci si aspetta che le reazioni avverse per le altre indicazioni siano simili a quelle correlate al carcinoma del colon-retto. Le reazioni avverse più comuni ($\geq 1/10$) e dose-limitanti di irinotecan sono la diarrea ritardata (che compare dopo più di 24 ore dalla somministrazione) e le patologie del sangue che comprendono neutropenia, anemia e trombocitopenia. La neutropenia è un effetto tossico dose-limitante. La neutropenia era reversibile e non cumulativa; il tempo mediano al nadir era di 8 giorni sia per l'uso in monoterapia che per l'uso in terapia di combinazione.

La sindrome colinergica acuta transitoria grave è stata osservata molto comunemente.

I sintomi principali sono stati descritti come diarrea precoce e vari altri sintomi come dolore addominale, sudorazione, miosi e aumento della salivazione, comparsi durante o entro le prime 24 ore dopo l'infusione di irinotecan.

Questi sintomi sono scomparsi dopo somministrazione di atropina (vedere paragrafo 4.4).

MONOTERAPIA

Le reazioni avverse di seguito indicate considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di irinotecan sono state osservate su 765 pazienti trattati con la dose raccomandata di 350 mg/m² in monoterapia.

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse vengono presentate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come segue:

| | |
|---------------|--|
| Molto comune: | $\geq 1/10$ |
| Comune: | $\geq 1/100, <1/10$ |
| Non comune: | $\geq 1/1.000, <1/100$ |
| Raro: | $\geq 1/10.000, <1/1.000$ |
| Molto raro: | $<1/10.000,$ |
| Non nota: | la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili |

| Reazioni avverse segnalate con irinotecan in monoterapia (350 mg/m² ogni 3 settimane) | | |
|---|----------------------------|--|
| Classificazione per Sistemi e Organi (MedDRA) | Gruppo di frequenza | Termine preferito |
| Infezioni e infestazioni | Comune | Infezione |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Molto comune | Neutropenia |
| | Molto comune | Anemia |
| | Comune | Trombocitopenia |
| | Comune | Neutropenia febbrile |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Molto comune | Diminuzione dell'appetito |
| Patologie del sistema nervoso | Molto comune | Sindrome colinergica |
| Patologie gastrointestinali | Molto comune | Diarrea |
| | Molto comune | Vomito |
| | Molto comune | Nausea |
| | Molto comune | Dolore addominale |
| | Comune | Stipsi |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Molto comune | Alopecia (reversibile) |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | Infiammazione delle mucose |
| | Molto comune | Piressia |
| | Molto comune | Astenia |
| Esami diagnostici | Comune | Aumento della creatinina ematica |
| | Comune | Aumento delle transaminasi (ALT e AST) |
| | Comune | Aumento della bilirubina ematica |
| | Comune | Aumento della fosfatasi alcalina ematica |

Descrizione delle reazioni avverse selezionate (monoterapia)

Diarrea grave è stata osservata nel 20% dei pazienti che avevano seguito le raccomandazioni per il trattamento della diarrea. Per quanto riguarda i cicli di trattamento valutabili, la diarrea grave è stata osservata nel 14%. Il tempo mediano di comparsa della prima evacuazione liquida è stato il quinto giorno dopo l'infusione di irinotecan.

Nausea e vomito sono stati gravi nel 10% circa dei pazienti trattati con antiemetici.

Stipsi è stata osservata in meno del 10% dei pazienti.

Neutropenia è stata osservata nel 78,7% dei pazienti ed è risultata grave (conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³) nel 22,6% dei pazienti. Nel 18% dei cicli valutabili, si è avuta una conta dei neutrofili inferiore a 1000 cellule/mm³ compreso un 7,6% con conta di neutrofili < 500 cellule/mm³. Il recupero totale è stato ottenuto generalmente entro il ventiduesimo giorno.

Neutropenia febbrile è stata riportata nel 6,2% dei pazienti e nell'1,7% dei cicli.

Episodi infettivi si sono verificati in circa il 10,3% dei pazienti (nel 2,5% dei cicli) e sono risultati associati a neutropenia grave nel 5,3% circa dei pazienti (1,1% dei cicli), con esito fatale in due casi.

Anemia è stata riportata in circa il 58,7% dei pazienti (8% con emoglobina < 8g/dl e 0,9% con emoglobina < 6,5g/dl).

Trombocitopenia (< 100.000 cellule/mm³) è stata osservata nel 7,4% dei pazienti e nell'1,8% dei cicli, lo 0,9% dei pazienti e 0,2% dei cicli con conta delle piastrine ≤ 50.000 cellule/mm³. Quasi tutti i pazienti hanno mostrato recupero entro il ventiduesimo giorno.

Sindrome colinergica acuta

La sindrome colinergica acuta transitoria grave è stata osservata nel 9% dei pazienti trattati in monoterapia.

Astenia è stata grave in meno del 10% dei pazienti trattati in monoterapia. La relazione causale con irinotecan non è stata chiaramente stabilita.

Piressia senza infezione e senza concomitanza di neutropenia grave si è verificata nel 12% dei pazienti trattati in monoterapia.

Esami diagnostici

Sono stati osservati aumenti transitori da lievi a moderati dei valori sierici delle transaminasi, della fosfatasi alcalina o della bilirubina rispettivamente nel 9,2%, 8,1% e 1,8% dei pazienti, in assenza di metastasi epatiche in progressione.

Aumenti transitori da lievi a moderati dei valori sierici della creatinina sono stati osservati nel 7,3% dei pazienti.

TERAPIA DI COMBINAZIONE

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo si riferiscono ad irinotecan.

Non ci sono evidenze che il profilo di sicurezza di irinotecan sia influenzato da cetuximab o viceversa. In combinazione con cetuximab, le ulteriori reazioni avverse riportate erano quelle attese con cetuximab (come dermatite acneiforme 88%). Per quanto riguarda le informazioni relative alle reazioni avverse di irinotecan in combinazione con cetuximab, fare riferimento ai rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto.

Le reazioni avverse riportate in pazienti trattati con capecitabina in combinazione con irinotecan in aggiunta a quelle osservate con capecitabina in monoterapia o appartenenti a un gruppo di frequenza più elevata rispetto alla capecitabina in monoterapia comprendono: Molto comune, reazioni avverse di tutti i gradi: trombosi/embolia; Comune, reazioni avverse di tutti i gradi: ipersensibilità, ischemia miocardica/infarto; Comune, reazioni avverse di Grado 3 e di Grado 4: neutropenia febbrile. Per informazioni complete sulle reazioni avverse di capecitabina fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di capecitabina.

Le reazioni avverse di Grado 3 e di Grado 4 riportate in pazienti trattati con capecitabina in combinazione con irinotecan e bevacizumab in aggiunta a quelle osservate con capecitabina in monoterapia o appartenenti a un gruppo di frequenza più elevata rispetto alla capecitabina in monoterapia comprendono: Comuni, reazioni avverse di Grado 3 e di Grado 4: neutropenia, trombosi/embolia, ipertensione, e ischemia miocardica/infarto. Per informazioni complete sulle reazioni avverse di capecitabina e bevacizumab, fare riferimento ai riassunti delle caratteristiche del prodotto rispettivamente di capecitabina e bevacizumab.

L'ipertensione di Grado 3 è stato il rischio significativo principale associato all'aggiunta di bevacizumab al bolo CAMPTO/5-FU/AF. Con questo regime terapeutico si è inoltre verificato un lieve incremento degli eventi avversi diarrea e leucopenia di grado 3/4 associati alla chemioterapia rispetto ai pazienti che hanno ricevuto un bolo di CAMPTO/5-FU/AF da solo. Per quanto riguarda le informazioni relative alle reazioni avverse in combinazione con bevacizumab, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di bevacizumab.

Irinotecan è stato studiato in combinazione con 5-FU e AF nel carcinoma metastatico del colon-retto.

I dati di sicurezza relativi alle reazioni avverse provenienti dagli studi clinici mostrano che sono state osservate molto frequentemente reazioni avverse di Grado 3 o 4 della scala NCI possibilmente o

probabilmente correlate nelle seguenti classi di sistemi e organi secondo MedDRA: patologie del sistema emolinfopoietico, patologie gastrointestinali e patologie della cute e del tessuto sottocutaneo.

Le reazioni avverse di seguito indicate considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di irinotecan sono state osservate su 145 pazienti trattati con irinotecan in combinazione con 5FU/AF somministrato ogni 2 settimane alla dose raccomandata di 180 mg/m².

| Reazioni avverse segnalate con irinotecan in Terapia di Combinazione (180 mg/m² ogni 2 settimane) | | |
|---|----------------------------|--|
| Classificazione per Sistemi e Organi (MedDRA) | Classe di frequenza | Termine preferito |
| Infezioni e infestazioni | Comune | Infezioni |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Molto comune | Trombocitopenia |
| | Molto comune | Neutropenia |
| | Molto comune | Anemia |
| | Comune | Neutropenia febbrile |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Molto comune | Diminuzione dell'appetito |
| Patologie del sistema nervoso | Molto comune | Sindrome colinergica |
| Patologie gastrointestinali | Molto comune | Diarrea |
| | Molto comune | Vomito |
| | Molto comune | Nausea |
| | Comune | Dolore addominale |
| | Comune | Stipsi |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Molto comune | Alopecia (reversibile) |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | Infiammazione delle mucose |
| | Molto comune | Astenia |
| | Comune | Piressia |
| Esami diagnostici | Molto comune | Aumento delle transaminasi (ALT e AST) |
| | Molto comune | Aumento della bilirubina |
| | Molto comune | Aumento della fosfatasi alcalina ematica |

Descrizione delle reazioni avverse selezionate (terapia di combinazione)

Diarrea grave è stata osservata nel 13,1% dei pazienti che avevano seguito le raccomandazioni per il trattamento della diarrea. Per quanto riguarda i cicli di trattamento valutabili, la diarrea grave è stata osservata nel 3,9% dei casi. È stata osservata una minore incidenza di nausea e vomito gravi (rispettivamente nel 2,1% e 2,8% dei pazienti).

Stipsi correlata a irinotecan e/o loperamide è stata osservata nel 3,4% dei pazienti.

Neutropenia è stata osservata nel 82,5% dei pazienti ed è risultata grave (conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³) nel 9,8% dei pazienti. Nel 67,3% dei cicli valutabili, si è avuta una conta dei neutrofili inferiore a 1000 cellule/mm³ compreso un 2,7% con conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³. Il recupero totale è stato ottenuto generalmente entro 7-8 giorni.

Neutropenia febbrile è stata riportata nel 3,4% dei pazienti e nello 0,9% dei cicli.

Episodi infettivi si sono verificati in circa il 2% dei pazienti (0,5% dei cicli) e sono risultati associati a neutropenia grave nel 2,1% dei pazienti circa (0,5% dei cicli), con esito fatale in 1 caso.

Anemia è stata riportata nel 97,2% dei pazienti (2,1% con emoglobina < 8g/dl).

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

Sindrome colinergica acuta

La sindrome colinergica acuta transitoria grave è stata osservata nel 1,4% dei pazienti trattati con terapia di combinazione.

Astenia è stata grave nel 6,2% dei pazienti trattati con terapia di combinazione. La relazione causale con irinotecan non è stata chiaramente stabilita.

Piressia senza infezione e senza concomitanza di neutropenia grave si è verificata nel 6,2% dei pazienti trattati con terapia di combinazione.

Esami diagnostici

Sono stati osservati livelli sierici transitori (Grado 1 e 2) di SGPT, SGOT, fosfatasi alcalina o bilirubina rispettivamente nel 15%, 11%, 11% e 10% dei pazienti, in assenza di progressione di metastasi epatiche. Un livello transitorio di Grado 3 è stato osservato rispettivamente nello 0%, 0%, 0% e 1% dei pazienti. Nessun Grado 4 è stato osservato. Sono stati segnalati molto raramente aumenti delle amilasi e/o delle lipasi. Sono stati segnalati casi rari di ipopotassiemia e iposodiemia in gran parte correlati a diarrea e vomito.

ALTRI EVENTI AVVERSI RIPORTATI NEGLI STUDI CLINICI CON SCHEMA POSOLOGICO SETTIMANALE PER IRINOTECAN

Negli studi clinici con irinotecan sono stati inoltre riportati i seguenti eventi correlati al farmaco: dolore, sepsi, patologia ano-rettale, infezione gastrointestinale da candida, ipomagnesemia, rash, segni sulla pelle, disturbi dell'andatura, confusione, cefalea, sincope, vampate, bradicardia, infezione del tratto urinario, dolore mammario, aumento della Gamma-glutamyltransferasi, stravaso, e sindrome da lisi tumorale, patologie cardiovascolari (angina pectoris, arresto cardiaco, infarto del miocardio, ischemia del miocardio, patologie vascolari periferiche, patologie vascolari) ed eventi tromboembolici (trombosi arteriosa, infarto cerebrale, accidente cerebrovascolare, trombosi venosa profonda, emboliaperiferica, embolia polmonare, tromboflebite, trombosi e morte improvvisa) (vedere paragrafo 4.4)

FARMACOVIGILANZA POST-MARKETING

Non sono note le frequenze derivanti dalla farmacovigilanza post-marketing (non possono essere valutate sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Termine preferito |
|--|--|
| Infezioni ed infestazioni | <ul style="list-style-type: none"> • Casi di colite pseudo-membranosa, uno dei quali è stato documentato batteriologicamente (Clostridium difficile); • Sepsi • Infezioni fungine* • Infezioni virali† |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia con anticorpi antiplastrine; |
| Disturbi del sistema immunitario | <ul style="list-style-type: none"> • Ipersensibilità • Reazioni anafilattiche |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | <ul style="list-style-type: none"> • Disidratazione (dovuta a diarrea e vomito); • Iповolemia; |
| Patologie del sistema nervoso | <ul style="list-style-type: none"> • Disturbi della parola generalmente transitori, in alcuni casi l'evento è stato attribuito alla sindrome colinergica osservata durante o subito dopo l'infusione di irinotecan; • Parestesia • Contrazioni muscolari involontarie |
| Patologie cardiache | <ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione (durante o dopo l'infusione) • Insufficienza cardiocircolatoria‡ |
| Patologie vascolari | <ul style="list-style-type: none"> • Ipotensione‡ |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | <ul style="list-style-type: none"> • La malattia polmonare interstiziale che si manifesta sotto forma di infiltrati polmonari |

| | |
|--|--|
| | <p>non è comune durante il trattamento con irinotecan. Sono stati segnalati effetti precoci come dispnea (vedere paragrafo 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispnea (vedere paragrafo 4.4) • Singhiozzo |
| Patologie gastrointestinali | <ul style="list-style-type: none"> • Ostruzione intestinale; • Occlusione intestinale: sono stati anche riportati casi di occlusione intestinale senza una colite pregressa • Megacolon; • Emorragia gastrointestinale; • Colite; in alcuni casi la colite è stata complicata da ulcerazione, sanguinamento, occlusione intestinale o infezione; • Tiflite; • Colite ischemica; • Colite ulcerosa; Aumento sintomatico o asintomatico degli enzimi pancreatici; • Perforazione intestinale; |
| Patologie epatobiliari | <ul style="list-style-type: none"> • Steatoepatite; • Steatosi epatica |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Reazioni cutanee |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Crampi |
| Patologie renali e urinarie | <ul style="list-style-type: none"> • Danno renale ed insufficienza renale acuta che si manifestano generalmente in pazienti che hanno contratto una infezione e/o ipovolemici a causa di grave tossicità gastrointestinale† • Insufficienza renale‡ |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | <ul style="list-style-type: none"> • Reazioni al sito di infusione |
| Esami diagnostici | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento dell'amilasi nel sangue; • Aumento della lipasi; • Ipokaliemia; • Iponatriemia solitamente associata a diarrea e vomito; • Molto raramente è stato riportato un aumento delle transaminasi (cioè AST e ALT) in assenza di metastasi epatiche in progressione |

* Ad es. polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, aspergillosi broncopulmonare, candida sistemica.

† Ad es. herpes zoster, influenza, riattivazione di epatite B, colite da Citomegalovirus.

‡ Casi non frequenti di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardiocircolatoria sono stati osservati in pazienti che hanno avuto episodi di disidratazione associata a diarrea e/o vomito, o sepsi

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio con dosi fino approssimativamente il doppio della dose terapeutica raccomandata, che possono essere fatali. Le reazioni avverse segnalate più significative sono state neutropenia severa e diarrea severa.

Gestione

Non sono disponibili antidoti noti per l'Irinotecan Medac. È necessario istituire una terapia di supporto per prevenire la disidratazione dovuta alla diarrea e per trattare le complicazioni infettive.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Citostatico inibitore della topoisomerasi I, codice ATC: L01CE02

Meccanismo di azione

Dati sperimentali

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

In vitro, l'irinotecan e l'SN-38 non sono risultati significativamente riconosciuti dalla glicoproteina-MDR-P e manifestano attività citotossica contro le linee cellulari resistenti alla doxorubicina e alla vinblastina.

L'irinotecan ha inoltre un'ampia attività antitumorale *in vivo* contro modelli di tumori murini (adenocarcinoma del dotto pancreatico P03, adenocarcinoma mammario MA16/C, adenocarcinomi del colon C38 e C51) e contro xenotrapianti umani (adenocarcinoma del colon Co-4, adenocarcinoma mammario Mx-1, adenocarcinomi gastrici ST-15 e SC-16). L'irinotecan è inoltre attivo contro tumori che esprimono la glicoproteina MDR-P (leucemie P388 resistenti a vincristina e doxorubicina).

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

Dati clinici

Terapia di combinazione per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto

Terapia di combinazione con acido folinico e 5-fluorouracile

È stato condotto uno studio di fase III sul trattamento di 385 pazienti non trattati precedentemente, con carcinoma metastatico del colon-retto con somministrazione dei farmaci ogni 2 settimane (vedere paragrafo 4.2) oppure una volta alla settimana. Nel trattamento con somministrazione ogni 2 settimane, al giorno 1, si somministra irinotecan alla dose di 180 mg/m² ogni 2 settimane seguito da infusione di acido folinico (200 mg/m² in un'infusione endovenosa di 2 ore) e 5-fluorouracile (400 mg/m² in bolo endovenoso, seguiti da 600 mg/m² in infusione endovenosa di 22 ore). Al giorno 2 l'acido folinico e 5-fluorouracile vengono somministrati allo stesso dosaggio e con lo stesso schema del giorno 1. Nel trattamento settimanale, la dose di irinotecan a 80 mg/m² è seguita da infusione di

acido folinico (500 mg/m² in un'infusione endovenosa di 2 ore) e poi di 5-fluorouracile (2300 mg/m² in un'infusione endovenosa di 24 ore) per 6 settimane.

Nello studio sulla terapia in associazione con i 2 schemi posologici descritti sopra, l'efficacia di irinotecan è stata valutata in 198 pazienti trattati:

| | Regimi combinati (n=198) | | Schema settimanale (n=50) | | Schema ogni 2 settimane (n=148) | |
|--|-----------------------------|---------|------------------------------|---------|------------------------------------|---------|
| | Irinotecan +5- FU/FA | 5-FU/FA | Irinotecan +5-FU/FA | 5-FU/FA | Irinotecan +5-FU/FA | 5-FU/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 mediano di 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 mediana della risposta [mesi] | 9,3 | 8,8 | 8,9 | 6,7 | 9,3 | 9,5 |
| valore di p | NS | | p=0,043 | | NS | |
| Durata mediana della risposta e 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 | |
| Mediana di sopravvivenza [mesi] | 16,8 | 14,0 | 19,2 | 14,1 | 15,6 | 13,0 |
| valore di p | p=0,028 | | NS | | p=0,041 | |

*Come dall'analisi della popolazione secondo il protocollo; 5-FU: 5-fluorouracile; FA: acido folinico; NS: non significativo

Nello schema posologico settimanale, l'incidenza di diarrea grave è stata del 44,4% nei pazienti trattati con irinotecan in combinazione con 5FU/AF e del 25,6% nei pazienti trattati solamente con 5FU/AF. L'incidenza di neutropenia grave (conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³) è stata del 5,8% nei pazienti trattati con irinotecan in combinazione con 5FU/AF e del 2,4% nei pazienti trattati solamente con 5FU/AF.

Inoltre, il tempo mediano per definire il deterioramento del Performance Status è risultato significativamente più lungo nel gruppo trattato con irinotecan in combinazione rispetto al gruppo 5FU/AF (p=0,046).

In questo studio di fase III la qualità della vita è stata esaminata utilizzando il questionario EORTC QLQ-C30. Il tempo di deterioramento definitivo è avvenuto costantemente più tardi nei gruppi trattati con irinotecan.

L'evoluzione dello Stato di salute Globale/Qualità della vita è stata lievemente migliore, anche se non significativamente, nel gruppo trattato con irinotecan in combinazione, a sostegno del fatto che l'efficacia di irinotecan in combinazione può essere raggiunta senza compromettere la qualità di vita.

Terapia di combinazione con bevacizumab

Uno studio clinico, randomizzato, di fase III, in doppio cieco, con controllo attivo, ha valutato la combinazione di bevacizumab con irinotecan/5FU/AF nel trattamento di prima linea del carcinoma

metastatico del colon o del retto (studio AVF2107g). L'aggiunta di bevacizumab alla combinazione irinotecan/5FU/AF ha determinato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza globale. Il beneficio clinico, misurato in termini di sopravvivenza globale, è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti pre-specificati, inclusi quelli definiti in base ad età, sesso, performance status, sede del tumore primario, numero di organi coinvolti e durata della malattia metastatica. Fare anche riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo a bevacizumab.

I risultati relativi allo studio clinico AVF2107g sono illustrati nella tabella sottostante.

| | AVF2107g | |
|--------------------------------------|---|--|
| | Braccio 1 Irinotecan/5-FU/FA/Placebo | Braccio 2 Irinotecan/5-FU/FA+bevacizumab ^a |
| Numero di pazienti | 411 | 402 |
| Sopravvivenza globale | | |
| <i>Tempo mediano [mesi]</i> | 15,6 | 20,3 |
| <i>Intervallo di confidenza 95%</i> | 14,29 – 16,99 | 18,46 – 24,18 |
| <i>Hazard Ratio^b</i> | | 0,660 |
| <i>valore di p</i> | | 0,00004 |
| Sopravvivenza libera da progressione | | |
| <i>Tempo mediano [mesi]</i> | 6,2 | 10,6 |
| <i>Hazard Ratio^b</i> | | 0,54 |
| <i>valore di p</i> | | <0,0001 |
| Tasso di risposta globale | | |
| <i>Tasso (%)</i> | 34,8 | 44,8 |
| <i>Intervallo di confidenza 95%</i> | 30,2 – 39,6 | 39,9 – 49,8 |
| <i>valore di p</i> | | 0,0036 |
| Durata della risposta | | |
| <i>Tempo mediano [mesi]</i> | 7,1 | 10,4 |
| <i>25–75 percentile [mesi]</i> | 4,7 – 11,8 | 6,7 – 15,0 |

^a5 mg/kg ogni 2 settimane. ^bRelativo al braccio di controllo.

Terapia in combinazione con cetuximab

EMR 62 202-013: Questo studio randomizzato in pazienti con carcinoma metastatico del colon retto che non avevano ricevuto un precedente trattamento per la malattia metastatica, ha confrontato l'associazione di cetuximab e irinotecan, più 5-FU/Acido Folinico per infusione (5-FU/AF) (599 pazienti) con la sola chemioterapia (599 pazienti). La percentuale dei pazienti con tumori KRAS wild-type costituiva il 64% della popolazione valutabile per lo stato del gene KRAS.

I dati dell'efficacia generati in questo studio sono riassunti nella seguente tabella:

| Variabile/ statistica | Popolazione complessiva | | Popolazione con KRAS wildtype | |
|------------------------------|-------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------|
| | Cetuximab più FOLFIRI (N=599) | FOLFIRI (N=599) | Cetuximab più FOLFIRI (N=172) | FOLFIRI (N=176) |
| ORR | | | | |
| <i>% (95%CI)</i> | 46,9 (42,9,51,0) | 38,7 (34,8, 42,8) | 59,3 (51,6, 66,7) | 43,2 (35,8,50,9) |
| <i>valore di p</i> | 0,0038 | | 0,0025 | |
| PFS | | | | |
| <i>Hazard Ratio (95% CI)</i> | 0,85 (0,726, 0,998) | | 0,68 (0,501, 0,934) | |
| <i>valore di p</i> | 0,0479 | | 0,0167 | |

CI = intervallo di confidenza, FOLFIRI = irinotecan più infusione di 5-FU/FA, ORR = objective response rate, tasso di risposta obiettiva (i pazienti con risposta completa o risposta parziale), PFS = sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival)

Terapia di combinazione con capecitabina

I dati emersi da uno studio randomizzato, controllato di fase III (CAIRO) supportano l'uso di capecitabina alla dose iniziale di 1000 mg/m² per 2 settimane ogni 3 settimane in associazione con irinotecan per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma coloretale metastatico. Un totale di ottocentoventi (820) pazienti è stato randomizzato a ricevere un trattamento sequenziale (n=410) o di associazione (n=410). Il trattamento sequenziale consisteva in un trattamento di prima linea con capecitabina (1250 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni), una seconda linea con irinotecan (350 mg/m² al giorno 1), e una terza linea con l'associazione di capecitabina (1000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni) e oxaliplatino (130 mg/m² al giorno 1). Il trattamento di associazione consisteva in un trattamento di prima linea con capecitabina (1000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni) associato a irinotecan (250 mg/m² al giorno 1) (XELIRI) e una seconda linea con capecitabina (1000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni) più oxaliplatino (130 mg/m² al giorno 1). Tutti i cicli di trattamento sono stati somministrati a intervalli di 3 settimane. Nel trattamento di prima linea la sopravvivenza libera da progressione mediana nella popolazione *intent-to-treat* è stata di 5,8 mesi (95% IC, 5,1-6,2 mesi) per la capecitabina in monoterapia e 7,8 mesi (95% IC, 7,0-8,3 mesi) per XELIRI (p=0,0002).

I dati emersi da una *interim analysis* di uno studio multicentrico, randomizzato, controllato di fase II (AIO KKK 0604) supportano l'uso di capecitabina alla dose iniziale di 800 mg/m² per 2 settimane ogni 3 settimane in associazione ad irinotecan e bevacizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma coloretale metastatico. Un totale di centoquindici (115) pazienti è stato randomizzato al trattamento con capecitabina associato ad irinotecan (XELIRI) e bevacizumab: capecitabina (800 mg/m² due volte al giorno per 2 settimane seguito da 7 giorni di riposo), irinotecan (200 mg/m² in infusione di 30 minuti al giorno 1 ogni 3 settimane), e bevacizumab (7,5 mg/kg in infusione da 30 a 90 minuti al giorno 1 ogni 3 settimane); un totale di 118 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina in associazione con oxaliplatino più bevacizumab: capecitabina (1000 mg/m² due volte al giorno per due settimane seguito da 7 giorni di riposo), oxaliplatino (130 mg/m² in infusione di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane), e bevacizumab (7,5 mg/kg in infusione da 30 a 90 minuti al giorno 1 ogni 3 settimane). La sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi nella popolazione *intent-to-treat* è stata pari all'80% (XELIRI più bevacizumab) verso il 74% (XELOX più bevacizumab). Il tasso di risposta globale (risposta completa più risposta parziale) è stato del 45% (XELOX più bevacizumab) verso il 47% (XELIRI più bevacizumab).

Monoterapia per il trattamento di seconda linea del carcinoma metastatico del colon-retto

Con lo schema di una dose ogni 3 settimane, sono stati effettuati studi clinici di fase II/III su più di 980 pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico, dopo fallimento di un precedente trattamento con 5-fluorouracile.

L'efficacia di irinotecan è stata valutata su 765 pazienti con progressione di malattia durante la terapia con 5FU documentata all'ingresso nello studio.

| Studi di Fase III | Irinotecan versus terapia di supporto | | | Irinotecan versus 5-fluorouracile (5-FU) | | |
|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------|--|------|-------------|
| | Irinotecan | Trattamento di supporto | Valore di p | Irinotecan | 5-FU | Valore di p |
| Numero di pazienti | 183 | 90 | | 127 | 129 | |
| PFS a 6 mesi [%] | NA | NA | | 33,5* | 26,7 | 0,03 |
| Sopravvivenza a 12 mesi [%] | 36,2* | 13,8 | 0,0001 | 44,8* | 32,4 | 0,0351 |
| Sopravvivenza mediana [mesi] | 9,2* | 6,5 | 0,0001 | 10,8* | 8,5 | 0,0351 |

PFS: sopravvivenza libera da progressione; NP: Non applicabile *Differenza statisticamente significativa

Negli studi clinici di fase II, condotti su 455 pazienti trattati con una somministrazione ogni 3 settimane, la sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi è stata del 30% e la sopravvivenza mediana è stata di 9 mesi. Il tempo mediano alla progressione è stato di 18 settimane.

Inoltre, sono stati condotti studi non comparativi di fase II su 304 pazienti trattati secondo uno schema di trattamento settimanale, alla dose di 125 mg/m² somministrata in infusione endovenosa in 90 minuti per 4 settimane consecutive, seguite da 2 settimane di riposo. In questi studi, il tempo mediano alla progressione è stato di 17 settimane e la sopravvivenza mediana è stata di 10 mesi.

Un profilo di sicurezza simile è stato osservato in 193 pazienti trattati con lo schema di dosaggio settimanale alla dose iniziale di 125 mg/m², rispetto allo schema di una somministrazione ogni 3 settimane. Il tempo mediano di comparsa della prima evacuazione liquida è stato l'undicesimo giorno.

Terapia di combinazione con cetuximab dopo fallimento di terapia citotossica comprendente irinotecan

L'efficacia della combinazione di irinotecan con cetuximab è stata valutata in 2 studi clinici. Sono stati trattati con la combinazione un totale di 356 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esprime l'EGFR, che recentemente non avevano risposto ad una terapia citotossica contenente irinotecan e che presentavano un indice di *performance status* secondo Karnofsky minimo di 60, ma la maggior parte di essi presentava un indice di *performance status* secondo Karnofsky ≥ 80 .

EMR 62 202-007: Questo studio randomizzato ha confrontato la combinazione di cetuximab e irinotecan (218 pazienti) con cetuximab in monoterapia (111 pazienti).

IMCL CP02-9923: In questo studio a braccio singolo in aperto, la terapia combinata è stata valutata in 138 pazienti.

I dati di efficacia ottenuti da questi studi sono riassunti nella tabella sottostante:

| Studio | n | ORR | | DCR | | PFS (mesi) | | OS (mesi) | |
|---|-----|-----------|------------|------------|------------|------------|----------|-----------|-----------|
| | | n [%] | 95% CI | n [%] | 95% CI | Mediana | 95% CI | Media n | 95% CI |
| Cetuximab + irinotecan | | | | | | | | | |
| EMR 62 202-007 | 218 | 50 (22.9) | 17.5; 29.1 | 121 (55.5) | 48.6; 62.2 | 4.1 | 2.8; 4.3 | 8.6 | 7.6; 9.6 |
| IMCL CP02-9923 | 138 | 21 (15.2) | 9.7; 22.3 | 84 (60.9) | 52.2; 69.1 | 2.9 | 2.6; 4.1 | 8.4 | 7.2; 10.3 |
| Cetuximab | | | | | | | | | |
| EMR 62 202-007 | 111 | 12 (10.8) | 5.7; 18.1 | 36 (32.4) | 23.9; 42.0 | 1.5 | 1.4; 2.0 | 6.9 | 5.6; 9.1 |
| <small>CI = intervallo di confidenza, DCR = <i>disease control rate</i>, tasso di controllo della malattia (pazienti con risposta completa, risposta parziale, o malattia stabile per almeno 6 settimane), ORR = <i>objective response rate</i>, tasso di risposta obiettivo (pazienti con risposta completa o risposta parziale), OS = <i>overall survival</i>, tempo di sopravvivenza globale, PFS = <i>progression free survival</i>, sopravvivenza libera da progressione</small> | | | | | | | | | |

L'efficacia della combinazione di cetuximab con irinotecan è risultata superiore a quella della monoterapia con cetuximab, in termini di tasso di risposta obiettiva (ORR), tasso di controllo della malattia (DCR) e sopravvivenza libera da progressione (PFS). Nello studio randomizzato non sono stati dimostrati effetti sulla sopravvivenza globale (*hazard ratio* 0,91; $p = 0,48$)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Alla fine dell'infusione, alla dose raccomandata di 350 mg/m², il picco delle concentrazioni plasmatiche medie di irinotecan e SN-38 sono state 7,7 µg/ml e 56 ng/ml, rispettivamente, e i valori medi dell'area sotto la curva (AUC) sono stati 34 µg·h/ml e 451 ng·h/ml, rispettivamente.

Generalmente è stata osservata una grande variabilità interindividuale dei parametri farmacocinetici per l'SN-38.

Distribuzione

In uno studio di fase I su 60 pazienti trattati con dosi da 100 fino a 750 mg/m² somministrate con un'infusione endovenosa di 30 minuti ogni tre settimane, il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è stato 157 l/m².

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

Biotrasformazione

Gli studi condotti sulla massa e sul metabolismo con il farmaco marcato con ¹⁴C hanno dimostrato che più del 50% di una dose di irinotecan somministrata per via endovenosa viene escreto come farmaco immodificato, con il 33% nelle feci, principalmente tramite la bile, e il 22% nelle urine.

Due le vie metaboliche, ciascuna delle quali riguarda almeno il 12% della dose:

- l'idrolisi attraverso la carbossilesterasi nel metabolita attivo SN-38, lo SN-38 è prevalentemente eliminato tramite glucuronidazione ed inoltre per escrezione biliare e renale (meno dello 0,5% della dose di irinotecan). Il glucuronide di SN-38 è in seguito probabilmente idrolizzato nell'intestino
- le ossidazioni enzimo-dipendenti del citocromo P450 3A che provocano l'apertura dell'anello piperidinico esterno con formazione di un derivato dell'acido aminopentanoico (APC) e del derivato dell'ammina primaria (NPC) (vedere paragrafo 4.5).

L'irinotecan immodificato è presente nel plasma in concentrazione superiore a quella dei suoi metaboliti, seguito da APC, SN-38 glucuronide e SN-38. Soltanto l'SN-38 ha un'attività citotossica significativa.

Eliminazione

In uno studio di Fase I condotto su 60 pazienti trattati con dosi da 100 fino a 750 mg/m² somministrate per infusione endovenosa di 30 minuti ogni tre settimane, l'irinotecan ha presentato un profilo cinetico di eliminazione bifasico o trifasico. La clearance plasmatica media è risultata pari a 15 l/h/m². Nel modello trifasico l'emivita plasmatica media è risultata pari a 12 minuti nella prima fase, a 2,5 ore nella seconda fase e a 14,2 ore in quella terminale. SN-38 ha mostrato un profilo di eliminazione bifasico con un tempo medio di eliminazione di 13,8 ore.

La clearance dell'irinotecan è diminuita del 40% circa nei pazienti con valori di bilirubinemia tra 1,5 e 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. In questi pazienti una dose di 200 mg/m² di irinotecan determina una concentrazione plasmatica del farmaco paragonabile a quella osservata dopo una dose di 350 mg/m² in pazienti neoplastici con parametri epatici normali.

Linearità/non-linearità

Un'analisi farmacocinetica di popolazione per irinotecan è stata eseguita su 148 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto trattati con schemi e dosaggi differenti in studi clinici di fase II. I parametri farmacocinetici, valutati con un modello a tre compartimenti, erano simili a quelli esaminati negli studi di fase I. Tutti gli studi hanno dimostrato che irinotecan (CPT-11) e la conseguente esposizione a SN-38 aumentano proporzionalmente alla dose somministrata di CPT-11; le loro farmacocinetiche sono indipendenti dal numero di cicli precedentemente somministrati e dallo schema di somministrazione.

Relazioni di farmacocinetici/farmacodinamici

L'intensità degli effetti tossici principali rilevati con l'irinotecan (ad es., leuconetropenia e diarrea) è correlata alla concentrazione (AUC) del farmaco progenitore e del metabolita SN-38. Sono state osservate correlazioni significative tra la tossicità ematologica (riduzione di globuli bianchi e neutrofilo al valore minimo) o intensità della diarrea e i valori di AUC sia dell'irinotecan sia del metabolita SN-38 in monoterapia.

Pazienti con ridotta attività UGT1A1:

L'uridina difosfato-glucuronosiltransferasi 1A1 (UGT1A1) è coinvolta nella disattivazione metabolica del metabolita attivo dell'irinotecan, SN-38 a gluconoride SN-38 inattivo (SN-38G). Il gene per la UGT1A1 è altamente polimorfico, determinando capacità metaboliche variabili tra gli individui. Le varianti genetiche della UGT1A1 meglio caratterizzate sono la variante UGT1A1*28 e la UGT1A1*6. Queste varianti ed altri difetti congeniti dell'espressione della UGT1A1 (come la sindrome di Crigler-Najjar e la sindrome di Gilbert's) sono associate ad un'attività ridotta di questo enzima.

I pazienti metabolizzatori lenti UGT1A1 (per esempio omozigoti per le varianti UGT1A1*28 o *6) sono ad aumentato rischio di gravi reazioni avverse come neutropenia e diarrea dopo la somministrazione di irinotecan, come conseguenza dell'accumulo di SN-38. In accordo a dati derivanti da diverse meta-analisi, il rischio è più alto in pazienti che ricevono dosi di irinotecan >180 mg/m² (vedere paragrafo 4.4.).

Per identificare i pazienti a rischio aumentato di manifestare neutropenia e diarrea gravi, può essere effettuata la genotipizzazione di UGT1A1. L'omozigosi di UGT1A1*28 si manifesta con una frequenza del 8-20% nella popolazione europea, africana, del vicino oriente e latina.

La variante *6 è quasi assente in queste popolazioni. Nella popolazione est asiatica la frequenza di *28/*28 è circa del 1-4%, del 3-8% per *6/*28 e del 2-6% per *6/*6. Nella popolazione dell'Asia centrale e meridionale la frequenza di *28/*28 è circa del 17%, del 4% per *6/*28 e del 0,2% per *6/*6.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'irinotecan e l'SN-38 si sono dimostrati mutageni *in vitro* nel test di aberrazione cromosomica sulle cellule di CHO e *in vivo* nel test del micronucleo nel topo.

Tuttavia, essi hanno dimostrato di essere privi di qualsiasi potenziale mutageno nel test di Ames.

Nei ratti trattati una volta alla settimana per 13 settimane con la dose massima di 150 mg/m² (che è meno della metà della dose raccomandata nell'uomo), non sono stati riferiti tumori correlati al trattamento 91 settimane dopo la fine del trattamento.

Sono stati condotti studi di tossicità con somministrazione di dosi singole o ripetute con Irinotecan in topi, ratti e cani. Gli effetti tossici principali sono stati osservati nei sistemi ematopoietico e linfatico. Nei cani, è stata riferita diarrea ritardata associata ad atrofia e necrosi focale della mucosa intestinale. Nei cani è stata anche osservata alopecia. La gravità di questi effetti era correlata alla dose e reversibile.

Riproduzione

Irinotecan è risultato teratogeno nei ratti e nei conigli a dosaggi inferiori alla dose terapeutica per l'uomo. Nei ratti, i cuccioli nati agli animali trattati con anomalie esterne visibili ad occhio nudo hanno dimostrato una riduzione della fertilità. Questo non è stato osservato nei cuccioli morfologicamente normali. Nelle femmine di ratto gravide è stata osservata una riduzione del peso placentare e nelle figliate una riduzione della vitalità fetale e un aumento delle anomalie comportamentali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo (E420)
Acid lattico
Sodio idrossido (per aggiustare a pH 3.5)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Medicinale diluito (soluzione per infusione)

Dopo la diluizione in soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% o in soluzione di destrosio al 5%, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata fino a 6 ore a temperatura ambiente (circa 25°C) e illuminazione ambientale o per 48 ore se conservato a temperature di refrigerazione (circa 2-8°C).

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere utilizzata immediatamente. Se non usata immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 6 ore a temperatura ambiente o le 48 ore se conservato a 2-8°C a meno che la diluizione non avvenga in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flaconcino nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto diluito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Irinotecan Medac 40 mg:

Flaconcino di vetro marrone da 2 ml con tappo in gomma alobutilica rivestito con un strato di fluoropolimero inerte nella parte interna. Confezione da un flaconcino.

Irinotecan Medac 100 mg:

Flaconcino di vetro marrone da 5 ml con tappo in gomma alobutilica rivestito con un strato di fluoropolimero inerte nella parte interna. Confezione da un flaconcino.

Irinotecan Medac 300 mg:

Flaconcino di vetro marrone da 15 ml con tappo in gomma alobutilica rivestito con un strato di fluoropolimero inerte nella parte interna. Confezione da un flaconcino.

Irinotecan Medac 500 mg:

Flaconcino di vetro marrone da 25 ml con tappo in gomma alobutilica rivestito con un strato di fluoropolimero inerte nella parte interna. Confezione da un flaconcino.

Irinotecan Medac 1000 mg:

Flaconcino di vetro marrone da 50 ml con tappo in gomma alobutilica rivestito con un strato di fluoropolimero inerte nella parte interna. Confezione da un flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Come per tutti gli agenti antineoplastici, Irinotecan Medac deve essere preparato e maneggiato con cautela. È necessario l'uso di occhiali, maschera e guanti.

Se Irinotecan Medac concentrato per soluzione per infusione o la soluzione preparata per l'infusione viene a contatto con la pelle, lavare immediatamente con acqua e sapone. Se Irinotecan Medac concentrato per soluzione per infusione o la soluzione preparata per l'infusione viene a contatto con le membrane mucose, lavare immediatamente con acqua.

Preparazione per la somministrazione dell'infusione endovenosa

Come per qualsiasi altro medicinale iniettabile, la soluzione di Irinotecan Medac deve essere preparata in condizioni asettiche (vedere paragrafo 6.3).

Se si osserva la presenza di precipitato nei flaconcini o dopo la ricostituzione, gettare via il prodotto secondo le procedure standard per gli agenti citotossici.

In condizioni asettiche, aspirare la quantità richiesta di Irinotecan Medac concentrato per soluzione per infusione dal flaconcino per mezzo di una siringa graduata e iniettarlo in una sacca o in un flacone per infusione da 250 ml contenente una soluzione di sodio cloruro 0,9% o glucosio 5%. La soluzione per infusione deve essere poi perfettamente mescolata mediante rotazione manuale.

Smaltimento

Tutti i materiali utilizzati per la diluizione e somministrazione devono essere smaltiti secondo procedure ospedaliere standard per gli agenti citotossici.

Esclusivamente monouso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPEZIALPRAPARATE MBH,
THEATERSTR. 6, 22880 WEDEL, GERMANIA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.

044920015 - "20 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaoncino In Vetro Da 2 MI
044920027 - "20 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaoncino In Vetro Da 5 MI
044920039 - "20 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaoncino In Vetro Da 15 MI
044920041 - "20 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaoncino In Vetro Da 25 MI
044920054 - "20 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaoncino In Vetro Da 50 MI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

GU n.81 del 3-4-2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO