Irinotecan Sandoz
20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

1.3.1.1 RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Irinotecan Sandoz

Un millilitro di concentrato per soluzione per infusione contiene 20 mg di irinotecan cloridrato triidrato, equivalente a 17,33 mg di irinotecan.

Ogni fiala da 2 ml contiene 40 mg di irinotecan cloridrato triidrato (40 mg/2 ml).
Ogni fiala da 5 ml contiene 100 mg di irinotecan cloridrato triidrato (100 mg/5 ml).
Ogni fiala da 15 ml contiene 300 mg irinotecan cloridrato triidrato (300 mg/15 ml).
Ogni fiala da 25 ml contiene 500 mg irinotecan cloridrato triidrato (3500 mg/25 ml).

Eccipienti:
sorbitolo (E420)
sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Soluzione trasparente di colore giallognolo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Irinotecan Sandoz in combinazione con cetuximab è indicato per il trattamento dei pazienti con tumore colon-rettale metastatico esprimente EGFR (recettore del fattore di crescita epidermico) dopo il fallimento di una terapia citotossica che comprendeva irinotecan.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Da utilizzare solo nei pazienti adulti.
Irinotecan Sandoz soluzione per infusione deve essere infusa in una vena periferica o centrale.

Dosaggio raccomandato

In monoterapia (per pazienti trattati in precedenza)
Il dosaggio raccomandato di Irinotecan Sandoz è 350 mg/m^2 somministrato come infusione endovenosa della durata di 30-90 minuti ogni 3 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 6.6).

In terapia di combinazione (per pazienti non trattati in precedenza)
La sicurezza e l'efficacia di irinotecan in combinazione con 5-fluorouracile (5FU) e acido folinico (FA) sono state determinate con il seguente schema di trattamento (vedere paragrafo 5.1):

Irinotecan più 5FU/FA in un regime di somministrazione ogni 2 settimane
Il dosaggio raccomandato di irinotecan è 180 mg/m^2 somministrato una volta ogni 2 settimane come infusione endovenosa della durata di 30-90 minuti, seguita da un'infusione di acido folinico e 5-fluorouracile.

Per la posologia e il modo di somministrazione concomitante di cetuximab, fare riferimento alle informazioni relative a questo prodotto medicinale.

In genere viene utilizzata la stessa dose di irinotecan che era stata somministrata negli ultimi cicli del precedente regime contenente irinotecan. Irinotecan non deve essere somministrato prima di un'ora dopo il termine dell'infusione di cetuximab.

Per la posologia e il modo di somministrazione di bevacizumab, fare riferimento al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del bevacizumab.

Aggiustamenti di dosaggio

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

All'inizio di un successivo ciclo di infusioni la dose di irinotecan e, se del caso, di 5FU deve essere diminuita secondo la gravità peggiore degli eventi avversi osservati nel corso dell'infusione precedente. Il trattamento deve essere ritardato di 1-2 settimane per consentire il completo recupero dagli effetti indesiderati correlati al trattamento.

Nel caso si manifestino i seguenti eventi avversi, è necessario applicare una riduzione del 15-20 % della dose di irinotecan e/o di 5FU:

- 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).

Devono essere rispettate le raccomandazioni per le modifiche del dosaggio di cetuximab quando viene somministrato in combinazione con irinotecan, in base alle informazioni relative a quest'ultimo prodotto medicinale.

Per gli aggiustamenti di dosaggio di bevacizumab quando viene somministrato in combinazione con irinotecan/5FU/FA consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bevacizumab.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

In monoterapia: nei pazienti con *performance status* ≤ 2 il dosaggio iniziale di irinotecan deve essere stabilito sulla base dei valori plasmatici di bilirubina (fino a 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità – ULN). In questi pazienti con iperbilirubinemia e tempo di protrombina maggiore del 50%, la clearance di irinotecan è ridotta (vedere paragrafo 5.2) ed esiste pertanto un rischio maggiore di tossicità ematica. In questa popolazione di pazienti è quindi necessario effettuare settimanalmente il monitoraggio dell'emocromo completo.

- Nei pazienti con valori di bilirubina fino a 1,5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN), la dose raccomandata di irinotecan è 350 mg/m^2.
- Nei pazienti con valori di bilirubina da 1,5 a 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN), la dose raccomandata di irinotecan è 200 mg/m^2.
- I pazienti con valori di bilirubina oltre 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN) non devono essere trattati con irinotecan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non sono disponibili dati relativi a pazienti con compromissione della funzionalità epatica trattati con irinotecan in terapia di combinazione.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

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

Anziani

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Negli anziani non sono stati condotti studi specifici di farmacocinetica. Tuttavia, a causa della maggiore frequenza di diminuzione delle funzioni biologiche, in questi pazienti la determinazione del dosaggio deve essere effettuata con cautela. Questa popolazione richiede un monitoraggio più approfondito (vedere paragrafo 4.4).

Bambini
Irinotecan non deve essere usato nei bambini.

Modo di somministrazione
Irinotecan è citotossico: per informazioni riguardanti la diluizione e le precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione vedere paragrafo 6.6.

Irinotecan non deve essere somministrato come bolo endovenoso o come infusione endovenosa di durata inferiore ai 30 minuti o superiore ai 90 minuti.

Durata del trattamento
Il trattamento con irinotecan cloridrato deve essere continuato finché non si osserva un'oggettiva progressione della malattia o non compaiono sintomi inaccettabili di tossicità.

4.3 Controindicazioni

- Anamnesi di grave ipersensibilità a irinotecan cloridrato triidrato o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- malattie infiammatorie croniche dell'intestino e/o occlusione intestinale (vedere paragrafo 4.4);
- gravidanza e 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* OMS >2;
- uso concomitante di preparati a base di erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.5).

Per ulteriori controindicazioni sull'uso di cetuximab e bevacizumab, fare riferimento alle informazioni relative ai rispettivi prodotti medicinali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di irinotecan è riservato a unità specializzate nella somministrazione di chemioterapie citotossiche: il medicinale deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un medico qualificato nell'uso di chemioterapie antitumorali.

Data la natura e l'incidenza degli eventi avversi, nei seguenti casi irinotecan dovrà essere prescritto solo dopo attenta valutazione dei benefici previsti in relazione ai possibili rischi terapeutici:

- nei pazienti che presentano fattori di rischio, particolarmente quelli con *performance status* OMS =2;

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- nei rari casi per i quali si prevede una scarsa aderenza del paziente alle istruzioni per il trattamento degli eventi avversi (necessità di un immediato e prolungato trattamento antidiarroico associato all'assunzione di grandi quantità di liquidi alla comparsa della diarrea tardiva). Per tali pazienti si raccomanda una stretta osservazione ospedaliera.

Quando Irinotecan è usato in monoterapia, di norma viene somministrato secondo un regime di dosaggio ogni 3 settimane. Tuttavia per i pazienti che abbiano bisogno di un follow-up più frequente o che siano particolarmente a rischio di neutropenia grave può essere considerato un regime settimanale (vedere paragrafo 5.1).

Diarrea tardiva
I pazienti devono essere consapevoli del rischio di diarrea tardiva, che può insorgere cioè oltre 24 ore dopo la somministrazione di irinotecan e in qualsiasi momento precedente il ciclo successivo. In monoterapia, il tempo medio di comparsa della prima evacuazione liquida è stato il giorno 5 dopo l'infusione di irinotecan. I pazienti devono informare rapidamente il proprio 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 basale, quelli con *performance status* ≥2 e quelli di sesso femminile. Se non viene trattata adeguatamente, la diarrea può essere potenzialmente fatale, specialmente nei casi in cui il paziente sia contemporaneamente neutropenico.

Non appena compare la prima evacuazione di feci liquide il paziente deve iniziare a bere grandi volumi di liquidi sotto forma di bevande contenenti elettroliti e deve essere istituita immediatamente un'adeguata terapia antidiarroica. Questo trattamento antidiarroico sarà prescritto dal reparto nel quale è stato somministrato irinotecan. Dopo la dimissione dall'ospedale, i pazienti dovranno poter ottenere i farmaci prescritti, in modo che possano trattare la diarrea non appena insorge. Devono inoltre informare della comparsa della diarrea il proprio medico o il reparto che ha somministrato irinotecan.

Il trattamento antidiarroico attualmente raccomandato è costituito da loperamide a dosi elevate (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 dovrà essere modificata. In nessun caso 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/mm^3) è necessario aggiungere al trattamento antidiarroico una profilassi con antibiotici ad ampio spettro.

Oltre al trattamento antibiotico si raccomanda l'ospedalizzazione per il trattamento della diarrea nei seguenti casi:
- diarrea associata a febbre;
- diarrea grave (tale da richiedere reidratazione per via endovenosa);

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- diarrea persistente oltre le 48 ore dall'inizio della terapia con dosi elevate di loperamide.

Loperamide non deve essere somministrata come profilassi, neppure nei pazienti che nei cicli precedenti hanno presentato diarrea tardiva.

Nei pazienti che hanno manifestato diarrea grave si raccomanda una riduzione del dosaggio per i cicli successivi (vedere paragrafo 4.2).

Ematologia
In corso di trattamento con irinotecan si raccomanda di effettuare un controllo settimanale dell'emocromo completo con formula. I pazienti devono essere a conoscenza del rischio di neutropenia e del significato della febbre. Le neutropenia febbrile (temperatura >38°C e conta dei neutrofili ≤1000/mm^3) deve essere urgentemente trattata in ospedale con antibiotici a largo spettro somministrati per via endovenosa.

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

Nei pazienti con diarrea grave esiste un rischio maggiore di infezioni e di tossicità ematologica. Nei pazienti con diarrea grave deve essere effettuato un controllo dell'emocromo completo con formula.

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

I pazienti con valori di bilirubina da 1,5 a 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN) devono essere sottoposti a un controllo completo dell'emocromo ogni settimana, a causa della riduzione della clearance di irinotecan (vedere paragrafo 5.2) con conseguente aumento del rischio di ematotossicità in questo gruppo di pazienti.
Per i pazienti con valori di bilirubina >3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN), vedere paragrafo 4.3.

Nausea e vomito
Prima di ogni trattamento con irinotecan si raccomanda una terapia profilattica con antiemetici. Nausea e vomito sono stati riportati di frequente. I pazienti con vomito associato a diarrea tardiva devono essere ricoverati in ospedale al più presto possibile.

Sindrome colinergica acuta
Se insorge una sindrome colinergica acuta (definita come diarrea precoce associata a diversi altri sintomi, quali sudorazione, crampi addominali, lacrimazione, miosi e salivazione), deve essere somministrata atropina solfato (250 µg per via sottocutanea), salvo nei casi in cui siano presenti controindicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con asma è necessario usare particolare cautela. Nei pazienti che manifestano

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

una sindrome colinergica acuta e grave, con le somministrazioni successive di irinotecan si raccomanda l'uso profilattico di atropina solfato.

Disturbi respiratori
In corso di trattamento con irinotecan la malattia polmonare interstiziale, che si presenta con infiltrati polmonari, non è comune. La malattia polmonare interstiziale può essere fatale. I probabili fattori di rischio associati allo sviluppo della malattia polmonare interstiziale comprendono l'uso di farmaci pneumotossici, la radioterapia e i fattori di crescita. I pazienti con fattori di rischio devono essere strettamente monitorati per sintomi respiratori prima e durante la terapia con irinotecan.

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

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

Pazienti con compromissione della funzionalità renale
Su questa popolazione non sono stati condotti studi specifici (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti con ridotta attività dell'uridina-difosfato-glucuronosil-transferasi (UGT)
Una via metabolica per inattivare il metabolita attivo di irinotecan SN-38 è costituita dalla glucuronoconiugazione a SN-38-glucuronide inattivo (SN-38G) da parte dell'enzima uridina-difosfato-glucuronosil-transferasi 1A1 (UGT1A1). L'attività dell'UGT1A1 è ridotta nei soggetti con polimorfismo UGT1A1*28 o con deficit congenito di UGT1A1 (sindrome di Crigler-Najjar tipo I e tipo II). I dati provenienti da una meta-analisi indicano che gli individui che sono omozigoti per l'allele UGT1A1*28 sono a rischio aumentato di tossicità ematologica (di grado III-IV) dovuta a irinotecan somministrato a dosi moderate o elevate (>150 mg/m^2). Non può essere esclusa una relazione tra il genotipo UGT1A1 e l'insorgenza di diarrea indotta da irinotecan.
Se Irinotecan 20 mg/ml viene somministrato a pazienti noti per essere omozigoti per il polimorfismo UGT1A1*28, deve essere utilizzata la dose iniziale abituale. Tuttavia, sulla base della relazione tra genotipo e tossicità ematologica, i soggetti noti per essere omozigoti per l'allele UGT1A1*28 devono essere monitorati attentamente per la tossicità ematologica. Nel caso durante il trattamento precedente si sia verificata tossicità ematologica di grado inaccettabile, per questi pazienti può essere presa in considerazione una riduzione della dose. L'entità precisa della riduzione della dose in questa popolazione di pazienti non è nota ed è necessario considerare l'opportunità di effettuare successivi aggiustamenti del dosaggio sulla base della tolleranza al trattamento da parte dei singoli pazienti.

Altri

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Poiché contiene sorbitolo, questo medicinale è inadatto ai pazienti con rari disturbi ereditari di intolleranza al fruttosio.
Nei pazienti che hanno avuto episodi di disidratazione associata a diarrea e/o vomito o sepsi sono stati osservati casi non frequenti di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza circolatoria.
Le donne in età fertile, nonché i pazienti maschi, devono adottare misure anticoncezionali durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo il termine della stessa (vedere paragrafo 4.6).
La somministrazione concomitante di irinotecan con un forte inibitore (per esempio ketoconazolo) o con forti induttori (per esempio rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, erba di San Giovanni) del CYP3A4 potrebbe alterare il metabolismo di irinotecan e deve pertanto essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non si possono escludere interazioni tra irinotecan e i miorilassanti neuromuscolari. Poiché irinotecan ha un'attività anticolinesterasica, i farmaci con attività anticolinesterasica potrebbero prolungare l'effetto di blocco neuromuscolare del suxametonio e antagonizzare il blocco neuromuscolare da farmaci non-depolarizzanti.

Numerosi studi hanno evidenziato che la somministrazione concomitante con farmaci anticonvulsivanti CYP3A-inducenti (per esempio carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) comporta una ridotta esposizione a irinotecan, al SN-38 e al glucuronide del SN-38 e una riduzione degli effetti farmacodinamici. Gli effetti di questi farmaci anticonvulsivanti comportano in un calo dell'AUC del SN-38 e del SN- 38G del 50% o più. Oltre all'induzione degli enzimi del citocromo P450 3A, la maggiore glucuronidazione e la maggiore escrezione biliare potrebbero rivestire un ruolo nella ridotta esposizione a irinotecan e ai suoi metaboliti.

Uno studio ha evidenziato che il trattamento concomitante con ketoconazolo ha comportato un calo dell'AUC dell'APC dell'87% e un aumento dell'AUC del SN-38 del 109% rispetto a irinotecan somministrato in monoterapia.
Si raccomanda cautela nei pazienti in trattamento concomitante con farmaci noti per inibire (per esempio ketoconazolo) o indurre (per esempio rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) il citocromo P450 3A. La somministrazione concomitante di irinotecan con un inibitore/induttore di questa via metabolica potrebbe alterare il metabolismo di irinotecan e deve pertanto essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

In un limitato studio farmacocinetico (n=5), in cui irinotecan 350 mg/m^2 è stato somministrato in concomitanza con 900 mg di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), è stato osservato un calo del 42% delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo di irinotecan, l'SN-38. L'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) riduce i livelli plasmatici del SN-38 e non deve pertanto essere somministrata insieme a irinotecan (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di 5-fluorouracile/ acido folinico nell'ambito della terapia combinata non modifica la farmacocinetica di irinotecan.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non vi è alcuna evidenza che il profilo di sicurezza di irinotecan sia influenzato da cetuximab o viceversa.

Nel corso di uno studio le concentrazioni di irinotecan sono risultate simili nei pazienti che ricevevano irinotecan/5FU/FA da solo e in combinazione con bevacizumab. Le concentrazioni del SN-38, il metabolita attivo di irinotecan, sono state analizzate in un sottogruppo di pazienti (circa 30 per braccio di trattamento). Le concentrazioni del SN-38 sono state mediamente più elevate del 33% nei pazienti trattati con irinotecan/5FU/FA in combinazione con bevacizumab rispetto a quelli trattati con il solo irinotecan/5FU/FA. A causa dell'elevata variabilità inter-paziente e del campionamento limitato, non è certo se l'aumento dei livelli di SN-38 osservato fosse dovuto a bevacizumab. Si è verificato un piccolo aumento degli eventi avversi relativi alla diarrea e alla leucopenia. Nei pazienti che ricevevano irinotecan/5FU/FA in combinazione con bevacizumab sono state riportate ulteriori riduzioni della dose di irinotecan.

Nei pazienti che con la combinazione di bevacizumab e irinotecan sviluppano diarrea grave, leucopenia o neutropenia è necessario aggiustare il dosaggio di irinotecan, come indicato al paragrafo 4.2.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili informazioni sull'uso di irinotecan nelle donne in gravidanza. Irinotecan si è dimostrato embriotossico, fetotossico e teratogeno nei conigli e nei ratti e pertanto non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Donne in età fertile
È necessario raccomandare alle donne in età fertile che ricevono irinotecan di evitare la gravidanza e, nel caso questa si verifichi, di informare immediatamente il medico curante. Durante la terapia e per almeno tre mesi dopo la sospensione della stessa le donne in età fertile così come i pazienti maschi devono adottare opportune misure contraccettive (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento
Nel latte di ratte che allattano è stato rinvenuto ^{14}C-irinotecan. Non è noto se irinotecan passi nel latte materno: a causa delle potenziali reazioni avverse nel lattante, l'allattamento al seno deve essere pertanto sospeso per tutta la durata della terapia con irinotecan (vedere paragrafo 4.3).

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

I pazienti devono essere avvisati della possibile insorgenza di capogiri o di disturbi visivi, che potrebbero verificarsi entro le 24 ore successive alla somministrazione di irinotecan, e si deve raccomandare loro di non guidare o utilizzare macchinari nel caso in cui compaiano questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli effetti indesiderati descritti in questo paragrafo si riferiscono a irinotecan. Non esiste alcuna evidenza che il profilo di sicurezza di irinotecan sia influenzato da cetuximab o viceversa. Gli effetti indesiderati aggiuntivi segnalati in corso di terapia combinata con cetuximab sono stati quelli previsti per cetuximab (come rash acneiforme 88%). Si raccomanda pertanto di fare riferimento anche alle informazioni sul prodotto relative a cetuximab.

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

Le seguenti reazioni avverse, considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di irinotecan, sono state osservate su 765 pazienti trattati con la dose raccomandata di 350 mg/m^2 in monoterapia e su 145 pazienti trattati con irinotecan in combinazione con 5FU/FA in un regime di somministrazione ogni 2 settimane alla dose raccomandata di 180 mg/m^2.

Stima delle frequenze: molto comuni (≥1/10); comuni (da ≥1/100 a <1/10); non comuni (da ≥1/1000 a <1/100); rari (da ≥1/10.000 a <1/1000); molto rari (<1/10.000), non noti (non possono essere stimati sulla base dei dati disponibili).

Patologie gastrointestinali

Diarrea tardiva
La diarrea (quando compare oltre 24 ore dopo la somministrazione) costituisce un effetto tossico dose-limitante di Irinotecan concentrato per soluzione per infusione.

In monoterapia
Molto comuni: nel 20% dei pazienti che avevano seguito le raccomandazioni per il trattamento della diarrea è stata osservata diarrea grave. Nel 14% dei cicli di trattamento valutabili si è manifestata diarrea grave. Il tempo medio di comparsa della prima evacuazione liquida è al quinto giorno dopo l'infusione di irinotecan.

In terapia combinata
Molto comuni: nel 13,1% dei pazienti che avevano seguito le raccomandazioni per il trattamento della diarrea è stata osservata diarrea grave. Nel 3,9% dei cicli di trattamento valutabili si è manifestata diarrea grave.
Non comuni: sono stati riportati casi di colite pseudomembranosa, di cui uno è stato documentato batteriologicamente (*Clostridium difficile*).

Nausea e vomito
In monoterapia
Molto comuni: nel 10% circa dei pazienti trattati con antiemetici si sono manifestati nausea e vomito in forma grave.

In terapia combinata

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Comuni: è stata osservata una minore incidenza di nausea e vomito in forma grave (rispettivamente nel 2,1% e nel 2,8% dei pazienti).

Disidratazione
Comuni: sono stati segnalati episodi di disidratazione comunemente associati a diarrea e/o vomito.
Non comuni: nei pazienti che avevano avuto episodi di disidratazione associata a diarrea e/o vomito sono stati osservati casi di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardio-circolatoria.

Altre patologie gastrointestinali
Comuni: è stata osservata stipsi dovuta a irinotecan e/o loperamide
- in monoterapia: in meno del 10% dei pazienti;
- in terapia combinata: nel 3,4% dei pazienti.

Non comuni: occlusione intestinale, ileo o emorragia gastrointestinale.
Rari: colite, incluse tiflite, colite ischemica e ulcerativa, perforazione intestinale.
Altri effetti lievi comprendono anoressia, dolore addominale e mucosite.
Alla terapia con irinotecan sono stati associati casi di pancreatite sintomatica o asintomatica.

Patologie del sistema emolinfopoietico
La neutropenia è un effetto tossico dose-limitante.
La neutropenia è stata reversibile e non cumulativa; in media il nadir è a 8 giorni, sia in monoterapia sia in terapia combinata.

<u>In monoterapia</u>
Molto comuni: la neutropenia è stata osservata nel 78,7% dei pazienti ed è risultata grave (conta dei neutrofili <500 cellule/mm^3) nel 22,6% dei pazienti. Nel 18% dei cicli valutabili si è avuta una conta dei neutrofili inferiore a 1000 cellule/mm^3, compreso un 7,6% con conta di neutrofili <500 cellule/mm^3.
Il recupero totale è stato generalmente ottenuto entro il giorno 22.
Si sono verificati episodi infettivi nel 10,3% circa dei pazienti e nel 2,5% dei cicli.
È stata riportata anemia nel 58,7% circa dei pazienti (8% con emoglobina <8g/dl e 0,9% con emoglobina <6,5g/dl).
Comuni: è stata riportata febbre con neutropenia grave nel 6,2% dei pazienti e nell'1,7% dei cicli.
Gli episodi infettivi sono risultati associati a neutropenia grave nel 5,3% circa dei pazienti e nell'1,1% dei cicli, con esito fatale in 2 casi.
È stata osservata trombocitopenia (<100.000 cellule/mm^3) nel 7,4% dei pazienti e nell'1,8% dei cicli, con conta delle piastrine <50.000 cellule/mm^3 rispettivamente nello 0,9 % dei pazienti e nello 0,2 % dei cicli. Quasi tutti i pazienti hanno mostrato recupero entro il giorno 22.

<u>In terapia combinata</u>
Molto comuni: nell'82,5% dei pazienti è stata osservata neutropenia, che è risultata grave (conta dei neutrofili <500 cellule/mm^3) nel 9,8% dei pazienti. Nel 67,3% dei cicli

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

valutabili si è verificata una conta dei neutrofili inferiore a 1000 cellule/mm^3, compreso un 2,7% con conta dei neutrofili <500 cellule/mm^3.
Il recupero totale è stato ottenuto generalmente entro 7-8 giorni.
È stata riportata anemia nel 97,2% dei pazienti (2,1% con emoglobina <8g/dl).
È stata osservata trombocitopenia (<100.000 cellule/mm^3) nel 32,6% dei pazienti e nel 21,8% dei cicli.
Non è stata osservata trombocitopenia grave (<50.000 cellule/mm^3).
Comuni: è stata riportata febbre con neutropenia grave nel 3,4% dei pazienti e nello 0,9% dei cicli. Nel 2% circa dei pazienti (0,5% dei cicli) si sono verificati episodi infettivi, che sono risultati associati a neutropenia grave nel 2,1% circa dei pazienti (0,5% dei cicli), con esito fatale in un caso.
Molto rari: durante l'esperienza post-marketing è stato riportato un caso di trombocitopenia periferica con anticorpi antipiastrine.

Infezioni e infestazioni
Non comuni: nei pazienti che avevano avuto sepsi sono stati osservati casi di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardio-circolatoria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comuni: nel 12% dei pazienti in monoterapia si è verificata febbre in assenza di infezione e senza neutropenia grave concomitante.
Comuni: l'astenia è risultata grave in meno del 10% dei pazienti in monoterapia e nel 6,2% dei pazienti in terapia combinata. La relazione causale con irinotecan non è stata stabilita chiaramente.
Nel 6,2% dei pazienti in terapia combinata si è verificata febbre in assenza di infezione e senza neutropenia grave concomitante.
Non comuni: lievi reazioni nel sito di infusione.

Sindrome colinergica acuta
Comuni: è stata osservata sindrome colinergica acuta grave e transitoria nel 9% dei pazienti in monoterapia e nell'1,4% dei pazienti in terapia combinata. I sintomi principali sono stati descritti come diarrea precoce e vari altri sintomi, quali dolore addominale, congiuntivite, rinite, ipotensione, vasodilatazione, sudorazione, brividi, malessere, capogiri, disturbi visivi, miosi, lacrimazione e aumento della salivazione, sintomi comparsi durante o entro le prime 24 ore dopo l'infusione di irinotecan. Questi sintomi scompaiono dopo la somministrazione di atropina (vedere paragrafo 4.4).

Patologie cardiache
Rari: ipertensione durante o dopo l'infusione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comuni: malattia polmonare interstiziale, che si manifesta sotto forma di infiltrati polmonari.
Sono stati segnalati effetti precoci, come la dispnea (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto comuni: alopecia reversibile.
Non comuni: lievi reazioni cutanee.

Disturbi del sistema immunitario
Non comuni: lievi reazioni allergiche.
Rari: reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Rari: effetti precoci, quali contrazioni muscolari o crampi e parestesia.

Esami diagnostici
Molto comuni: durante la terapia combinata sono stati osservati aumenti transitori dei livelli sierici (di grado 1 e 2) di SGPT, SGOT, fosfatasi alcalina o bilirubina rispettivamente nel 15%, 11%, 11% e 10% dei pazienti, in assenza di metastasi epatiche progressive.
Comuni: durante la terapia combinata è stato osservato un aumento transitorio di grado 3 dei livelli sierici di bilirubina nell'1% dei pazienti.
In monoterapia sono stati osservati aumenti transitori lievi e moderati dei valori sierici di transaminasi, fosfatasi alcalina o bilirubina rispettivamente nel 9,2%, 8,1% e 1,8% dei pazienti, in assenza di metastasi epatiche progressive.
Nel 7,3% dei pazienti sono stati osservati aumenti transitori da lievi a moderati dei valori sierici della creatinina.
Rari: ipopotassiemia e iponatremia, in gran parte correlate a diarrea e vomito.
Molto rari: aumenti delle amilasi e/o delle lipasi.

Patologie del sistema nervoso
Molto rari: disturbi transitori della parola.

4.9 Sovradosaggio
Sono stati riportati casi di sovradosaggio (che potrebbe essere fatale) a dosi fino a circa due volte la dose terapeutica raccomandata. Le principali reazioni avverse riportate sono state neutropenia grave e diarrea grave. Non esiste alcun antidoto noto per irinotecan. Deve essere iniziata immediatamente una terapia di supporto, al fine di evitare la disidratazione dovuta alla diarrea e di trattare le eventuali complicanze infettive.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici.
Codice ATC: L01XX19.

Dati sperimentali
Irinotecan è un derivato semisintetico della camptotecina. È un agente antineoplastico che agisce come inibitore specifico della DNA topoisomerasi I. Nella maggior parte dei tessuti viene metabolizzato dalla carbossilesterasi a SN-38, che è risultato più attivo di

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

irinotecan sulla topoisomerasi I purificata e più citotossico di irinotecan nei confronti di numerose linee cellulari di tumori murini e umani. L'inibizione della DNA topoisomerasi I da parte di irinotecan o del SN-38 induce lesioni al DNA a singola catena, che bloccano la forcella di replicazione del DNA e sono responsabili della citotossicità. Questa attività citotossica è stata riconosciuta tempo-dipendente e specifica per la fase S.

In vitro irinotecan e SN-38 non sono risultati significativamente riconosciuti dalla P-glicoproteina MDR e mostrano attività citotossiche sulle linee cellulari resistenti a doxorubicina e a vinblastina.

Irinotecan possiede inoltre un'ampia attività antitumorale *in vivo* contro modelli tumorali murini (adenocarcinoma del dotto pancreatico PO3, adenocarcinoma mammario MA16/C, adenocarcinomi del colon C38 e C51) e contro gli xenotrapianti nell'uomo (adenocarcinoma del colon Co-4, adenocarcinoma mammario Mx-1, adenocarcinomi gastrici ST-15 e SC-16). Irinotecan è attivo anche contro tumori che esprimono la P-glicoproteina MDR (leucemie P388 resistenti a vincristina e doxorubicina).

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

Dati clinici

In monoterapia

Con il regime di una dose ogni 3 settimane sono stati condotti studi clinici di fase II/III su 980 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto, dopo il fallimento di un precedente regime con 5-fluorouracile. L'efficacia di irinotecan è stata valutata in 765 pazienti per i quali all'inizio dello studio si disponeva di una documentazione relativa alla progressione della malattia durante terapia con 5-fluorouracil.

	Fase III Irinotecan versus terapia di supporto			Irinotecan versus 5FU		
	Irinotecan n=183	Trattamento di supporto n=90	Valore di p	Irinotecan n=127	5FU n=129	Valore di p
Sopravvivenza libera da 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(in mesi)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: Non Applicabile
* Differenza statisticamente significativa

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nel corso di studi clinici di fase II, condotti su 455 pazienti trattati con un regime di somministrazione ogni 3 settimane, la sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi è risultata del 30% e la sopravvivenza media di 9 mesi. Il tempo medio di progressione è stato di 18 settimane.

Sono stati inoltre condotti studi non comparativi di fase II su 304 pazienti trattati con un regime settimanale, alla dose di 125 mg/m^2 somministrata per infusione endovenosa in 90 minuti per 4 settimane consecutive, seguite da 2 settimane di riposo. Nel corso di tali studi il tempo medio di progressione è stato di 17 settimane e la sopravvivenza media è stata di 10 mesi. Un profilo di sicurezza analogo è stato osservato in 193 pazienti trattati con un regime di dosaggio settimanale alla dose iniziale di 125mg/m^2, rispetto al regime di una somministrazione ogni 3 settimane. Il tempo medio di comparsa della prima evacuazione liquida è il giorno 11 dopo l'infusione.

<u>In terapia combinata</u>
È stato condotto uno studio di fase III su 385 pazienti non trattati precedentemente e affetti da carcinoma metastatico del colon-retto, con regime di somministrazione ogni 2 settimane (vedere paragrafo 4.2) oppure una volta alla settimana. Nel regime con somministrazione ogni 2 settimane, al giorno 1 si è somministrato irinotecan alla dose di 180 mg/m^2 ogni 2 settimane, seguito da infusione di acido folinico (200 mg/m^2 in infusione endovenosa di 2 ore) e di 5-fluorouracile (400 mg/m^2 in bolo endovenoso, seguito da 600 mg/m^2 in infusione endovenosa di 22 ore). Al giorno 2 acido folinico e 5-fluorouracile vengono somministrati allo stesso dosaggio e con lo stesso regime del giorno 1. Nel regime settimanale alla somministrazione di irinotecan alla dose di 80 mg/m2 è seguita l'infusione di acido folinico (500 mg/m^2 in infusione endovenosa di 2 ore) e quindi quella di 5-fluorouracile (2300 mg/m^2 in infusione endovenosa di 24 ore) per 6 settimane.

Nello studio sulla terapia combinata con i due regimi posologici sopra descritti, l'efficacia di irinotecan è stata valutata in 198 pazienti trattati:

	Regimi combinati (n=198)		Regime settimanale (n=50)		Regime ogni 2 settimane (n=148)	
	Irinotecan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan + 5FU/FA	5FU/FA
Rateo 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 di progressione (in 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 (in 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	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

stabilizzazione (in mesi)						
Valore di p	p<0,001		NS		p=0,003	
Tempomedio al fallimento della terapia (in 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 (in 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 da protocollo.

Nel regime posologico settimanale l'incidenza di diarrea grave è stata del 44,4% nei pazienti trattati con irinotecan in combinazione con 5FU/FA e del 25,6% nei pazienti trattati solo con 5FU/FA. L'incidenza di neutropenia grave (conta dei neutrofili <500 cellule/mm^3) è stata del 5,8% nei pazienti trattati con irinotecan in combinazione con 5FU/FA e del 2,4% nei pazienti trattati solo con 5FU/FA.
Il tempo medio per definire il deterioramento del *performance status* è risultato inoltre significativamente più lungo nel gruppo trattato con irinotecan in combinazione rispetto al gruppo trattato solo con 5FU/FA (p=0,046).

In questo studio di fase III è stata esaminata la qualità della vita utilizzando il questionario EORTC Q LQ-C30. Il tempo di comparsa di un deterioramento definitivo è costantemente avvenuto più tardi nei gruppi trattati con irinotecan. L'evoluzione di Stato di salute globale/Qualità della vita è stata lievemente migliore, sebbene non in misura significativa, 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.

<u>In combinazione con cetuximab</u>
L'efficacia della combinazione di irinotecan con cetuximab è stata valutata nel corso di due studi clinici. È stato trattato con la combinazione un totale di 356 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esprimente EGFR, che di recente non avevano risposto a una terapia citotossica contenente irinotecan e che presentavano un indice minimo di *performance status* secondo Karnofsky di 60, la maggior parte dei quali presentava tuttavia 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 *open-label* a braccio singolo è stata valutata la terapia combinata in 138 pazienti.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studio	N	ORR		DCR		PFS (in mesi)		OS (in mesi)	
		n (%)	95% Intervallo di Confidenza	n (%)	95% CI	media	95% CI	media	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

CI = Confidence Interval (intervallo di confidenza);
DCR = Disease Control Rate (tasso di controllo della malattia - pazienti con risposta completa, risposta parziale o malattia stabile per almeno 6 settimane);
ORR = Objective Response Rate (tasso di risposta obiettiva - pazienti con risposta completa o risposta parziale);
OS = Overall Survival (sopravvivenza globale);
PFS = Progression Free Survival (sopravvivenza libera da progressione).

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).

In combinazione con bevacizumab

Uno studio clinico di fase III randomizzato, in doppio cieco e con controllo attivo ha valutato bevacizumab in combinazione con Irinotecan/5FU/FA come trattamento di prima linea per il carcinoma metastatico del colon o del retto (studio AVF2107g). L'aggiunta di bevacizumab alla combinazione di Irinotecan/5FU/FA ha determinato un aumento statisticamente significativo nella sopravvivenza globale. Il beneficio clinico, misurato dalla sopravvivenza globale, è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti sopra indicati, compresi quelli definiti per 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 di bevacizumab. I risultati di efficacia dello studio AVF2107g sono riassunti nella tabella seguente.

	AVF2107g	
	Braccio 1 **Irinotecan/5FU/FA + placebo**	**Braccio 2** **Irinotecan/5FU/FA + avastina[a]**
Numero di pazienti	411	402

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sopravvivenza globale		
Tempo medio (in mesi)	15,6	20,3
95% CI	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Hazard ratio[b]		0,660
Valore di p		0,00004
Sopravvivenza libera da progressione		
Tempomedio (in mesi)	6,2	10,6
Hazard ratio		0,54
Valore di p		<0,0001
Tasso di risposta globale		
Rateo (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2 - 39,6	39,9 - 49,8
Valore di p		0,0036
Durata della risposta		
Tempo medio (in mesi)	7,1	10,4
Percentile25-75 (in mesi)	4,7 - 11,8	6,7 - 15,0

[a] 5 mg/kg ogni 2 settimane
[b] relativo al braccio di controllo.

Dati di farmacocinetica/farmacodinamica
L'intensità dei principali effetti tossici rilevati con irinotecan (per esempio leuco-neutropenia e diarrea) è correlata all'esposizione (AUC) al farmaco e al metabolita SN-38. In monoterapia sono state osservate correlazioni significative tra la tossicità ematologica (diminuzione dei globuli bianchi e dei neutrofili al nadir) o l'intensità della diarrea e i valori di AUC sia di irinotecan sia del metabolita SN-38.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio di Fase I condotto su 60 pazienti trattati con dosi da 100 fino a 750 mg/m^2 somministrate per infusione endovenosa di 30 minuti ogni tre settimane, irinotecan ha presentato un profilo di eliminazione bifasico o trifasico. La clearance plasmatica media è risultata pari a 15 l/h/m^2 e il volume di distribuzione allo *steady state* (Vss) a 157 L/m^2 . 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. L'SN-38 ha mostrato un profilo di eliminazione bifasico con un'emivita del tempo medio di eliminazione di 13,8

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ore. Al termine dell'infusione della dose raccomandata di 350 mg/m^2 i picchi delle concentrazioni plasmatiche medie di irinotecan e di SN-38 erano rispettivamente pari a 7,7 µg/ml e 56 ng/ml e le aree medie sotto le curve (AUC) erano rispettivamente pari a 34 µg.h/ml e 451 ng.h/ml. Per l'SN-38 si osserva in genere un'ampia variabilità interindividuale dei parametri farmacocinetici.

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

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

Studi condotti sull'equilibrio di massa e sul metabolismo del farmaco radiomarcato con ^{14}C hanno dimostrato che oltre il 50% di una dose di irinotecan somministrata per via endovenosa viene escreta immodificata: il 33% nelle feci, principalmente per via biliare, e il 22% nelle urine.

Due sono le vie metaboliche, ciascuna delle quali responsabile di almeno il 12% della dose:

- idrolisi attraverso la carbossilesterasi nel metabolita attivo SN-38. L'SN-38 viene eliminato in prevalenza tramite glucuronoconiugazione e successivamente mediante escrezione biliare e renale (meno dello 0,5% della dose di irinotecan). L' SN-38 glucuronoconiugatoviene in seguito probabilmente idrolizzato nell'intestino;
- ossidazioni enzimo-dipendenti del citocromo P450 3A, che provocano l'apertura dell'anello piperidinico esterno con formazione di APC (derivato dell'acido aminopentanoico) ed NPC (derivato dell'amina primaria - vedere paragrafo 4.5).

La presenza più significativa nel plasma è costituita da irinotecan immodificato, seguito da APC, SN-38glucuronoconiugato e SN-38. Solo l'SN-38 presenta un'attività citotossica significativa.

La clearance di irinotecan è diminuita del 40% circa nei pazienti con valori di bilirubinemia compresi tra 1,5 e 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN). In questi pazienti una dose di 200 mg/m^2 di irinotecan determina un'esposizione plasmatica al farmaco paragonabile a quella osservata dopo la somministrazione di una dose di 350 mg/m^2 in pazienti neoplastici con parametri epatici normali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Nel test di Ames si sono tuttavia mostrati privi di qualsiasi potenziale mutageno.

Nei ratti trattati una volta alla settimana per 13 settimane con la dose massima di 150 mg/m^2 (meno della metà della dose raccomandata per l'uomo) non è stato riportato alcun tumore correlato al trattamento 91 settimane dopo il termine del trattamento.

Sono stati condotti studi di tossicità con dosi singole o ripetute di irinotecan nel topo, nel ratto e nel cane. Gli effetti tossici principali sono stati osservati nei sistemi emopoietico e linfatico. Nei cani è stata riportata diarrea tardiva associata ad atrofia e necrosi focale della mucosa intestinale. Nel cane è stata osservata anche alopecia. La gravità di questi effetti è stata dose-correlata e reversibile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido lattico
Sorbitolo (E420)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali a eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Prima della diluizione
3 anni.

Dopo la diluizione
Il prodotto diluito è chimicamente e fisicamente stabile per 48 ore se refrigerato a 2-8°C e per 24 ore a temperatura ambiente (sotto i 25°C). Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario i tempi di conservazione in uso e le condizioni precedenti l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e in genere non superano le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.
Conservare nella confezione originale allo scopo di proteggere il medicinale dalla luce.

Per le precauzioni di conservazione del prodotto medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale da 2 ml

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Il concentrato per soluzione per infusione è contenuto in una fiala da 4 ml di vetro color ambra chiusa da un tappo di gomma in bromobutile rivestito di fluoropolimero e dotato di sigillo *flip-off* in alluminio.

Fiale da 5 ml
Il concentrato per soluzione per infusione è contenuto in una fiala da 7 ml di vetro color ambra chiusa da un tappo di gomma in bromobutile rivestito di fluoropolimero e dotato di sigillo *flip-off* in alluminio.

Fiale da 15 ml
Il concentrato per soluzione per infusione è contenuto in una fiala da 20 ml di vetro color ambra chiusa da un tappo di gomma in bromobutile rivestito di fluoropolimero e dotato di sigillo *flip-off* in alluminio.

Fiale da 25 ml
Il concentrato per soluzione per infusione è contenuto in una fiala da 30 ml di vetro color ambra chiusa da un tappo di gomma in bromobutile rivestito di fluoropolimero e dotato di sigillo *flip-off* in alluminio.

Dimensioni delle confezioni
1 fiala da 2 ml
1 fiala da 5 ml
1 fiala da 15 ml
1 fiala da 25 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Come per altri farmaci antineoplastici, Irinotecan deve essere preparato e manipolato con attenzione. Si richiede l'uso di occhiali, mascherina e guanti.
Se la soluzione di Irinotecan o la soluzione preparata per l'infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se la soluzione di Irinotecan o la soluzione preparata per l'infusione dovesse entrare in contatto con le mucose, lavare immediatamente con acqua.

Preparazione dell'infusione endovenosa per la somministrazione
Come tutti i farmaci iniettabili, la soluzione di Irinotecan deve essere preparata in asepsi (vedere paragrafo 6.3). Se si osserva la formazione di un qualsiasi precipitato nelle fiale o dopo la ricostituzione, il prodotto deve essere eliminato seguendo le procedure standard relative ai farmaci citotossici.
In condizioni di asepsi aspirare la quantità necessaria della soluzione di Irinotecan dalla fiala per mezzo di una siringa graduata e iniettarla in una sacca o in un flacone per

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

infusione da 250 ml contenente soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% o soluzione di destrosio al 5%. L'infusione deve poi essere miscelata accuratamente mediante rotazione manuale.

Smaltimento
L'eventuale prodotto inutilizzato e i materiali di scarto devono essere eliminati secondo le normative locali relative ai farmaci citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

039248012/M "20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 2 ml
039248024/M "20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 5 ml
039248036/M "300 mg/15ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 15 ml
039248048/M "500 mg/25ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 25 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

DD/MM/YYYY

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).