

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CAMPTO 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/ml di irinotecan).

Un flaconcino da 2 ml contiene 34,66 mg di irinotecan pari a 40 mg di irinotecan cloridrato triidrato (40 mg/2 ml).

Un flaconcino da 5 ml contiene 86,65 mg di irinotecan pari a 100 mg di irinotecan cloridrato triidrato (100 mg/5 ml).

Un flaconcino da 15 ml contiene 259,95 mg di irinotecan pari a 300 mg di irinotecan cloridrato triidrato (300 mg/15 ml).

Eccipiente(i) con effetto noto

Sorbitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CAMPTO 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.

CAMPTO 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).

CAMPTO 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.

CAMPTO 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 CAMPTO per infusione deve essere infusa in una vena centrale o periferica.

Dosaggio raccomandato

In Monoterapia (per pazienti precedentemente trattati): Il dosaggio raccomandato di CAMPTO è di 350 mg/m² somministrato 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 di CAMPTO in combinazione con il 5-fluorouracile (5FU) e l'acido folinico (AF) sono state determinate con lo schema di trattamento seguente (vedere paragrafo 5.1):

- CAMPTO più 5FU/AF per trattamento ogni 2 settimane.

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

Per il dosaggio e le modalità di somministrazione di cetuximab in combinazione con CAMPTO, 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 precedente regime a base di irinotecan. Irinotecan non deve essere somministrato prima che sia trascorsa un'ora dalla fine dell'infusione di cetuximab.

Per il dosaggio e le modalità di somministrazione di bevacizumab, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di 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:

CAMPTO 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 CAMPTO, 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 bisogna applicare una riduzione del 15-20% della dose di CAMPTO e/o 5FU, 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 CAMPTO deve essere continuato finché non si osservi un'oggettiva progressione della malattia o finché non compaiano sintomi di tossicità inaccettabili.

Popolazioni speciali

Pazienti con funzionalità epatica ridotta

In monoterapia: I livelli di bilirubina [fino a 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (LSN)] in pazienti con Performance Status ≤ 2 devono determinare la dose iniziale di CAMPTO. In questi pazienti con iperbilirubinemia e tempo di protrombina superiore al 50%, la clearance dell'irinotecan è diminuita (vedere paragrafo 5.2) e quindi il rischio di epatotossicità viene aumentato. Pertanto, in questi pazienti deve essere condotto 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) il dosaggio raccomandato di CAMPTO è di 350 mg/m².
- In pazienti con valori di bilirubina da 1,5 a 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (LSN) il dosaggio raccomandato di CAMPTO è di 200 mg/m².
- I pazienti con valori di bilirubina > 3 volte il LSN non devono essere trattati con CAMPTO (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non sono disponibili dati per pazienti con funzionalità epatica alterata trattati con CAMPTO in combinazione.

Pazienti con funzionalità renale ridotta:

Poiché non sono stati condotti studi specifici in pazienti con funzionalità renale alterata, l'uso di CAMPTO 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 maggiore controllo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di CAMPTO 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 dell'intestino e/o occlusione intestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Allattamento (vedere paragrafo 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 di Erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.5).
- Vaccini vivi attenuati (vedere paragrafo 4.5)

Per le ulteriori controindicazioni relative a cetuximab o 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 CAMPTO deve essere riservato a unità specializzate nella somministrazione di chemioterapie citotossiche e deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un medico qualificato nell'uso di chemioterapie antineoplastiche.

Data la natura e l'incidenza di eventi avversi, CAMPTO dovrà essere prescritto nei casi seguenti solo dopo valutazione del beneficio atteso 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 CAMPTO 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 di CAMPTO 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 CAMPTO. 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 e quelli con "Performance Status" ≥ 2 e le donne. Se non viene trattata appropriatamente, la diarrea può minacciare la sopravvivenza, specialmente nei casi in cui il paziente sia 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 una appropriata terapia antidiarroica. Il trattamento antidiarroico verrà prescritto dal reparto nel quale è stato somministrato CAMPTO. Dopo la dimissione dall'ospedale, i pazienti dovranno 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 CAMPTO 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 dovrà 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 CAMPTO. 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 aumentato il rischio di infezioni e di tossicità ematologica.

Nei pazienti con diarrea grave dovrà essere effettuato un 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 CAMPTO. 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 cautela nei pazienti con asma. Nei pazienti che abbiano presentato una sindrome colinergica acuta e grave si raccomanda l'uso profilattico di atropina solfato con le somministrazioni successive di CAMPTO.

Patologie respiratorie

La malattia polmonare interstiziale che si manifesta sotto forma di infiltrati polmonari è 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 CAMPTO 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 CAMPTO fino a 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 attentamente monitorati e si devono intraprendere le azioni necessarie per cercare di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (per es. fumo, ipertensione ed 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.

Altri

Sono stati osservati casi non frequenti di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza circolatoria in pazienti che hanno presentato episodi di disidratazione associata 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 di irinotecan con un potente inibitore (per es. ketoconazolo) o un induttore (per es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbitale, 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), nel quale sono stati somministrati contemporaneamente 350 mg/m² di irinotecan e 900 mg di Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), è stata osservata una diminuzione del 42% delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo di irinotecan, SN-38. Di conseguenza, l'Erba di San Giovanni non deve essere somministrata con 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 (see section 4.4)

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

Potenti induttori del CYP3A4 e/o del UGT1A1: (per es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o 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 mostrato che la somministrazione concomitante di ketoconazolo ha determinato una riduzione dell'AUC di APC dell'87% e un aumento dell'AUC di SN-38 del 109% rispetto alla somministrazione di irinotecan in monoterapia.

Inibitori del UGT1A1: (per es. atazanavir, ketoconazolo, regorafenib)

Rischio di aumento dell'esposizione sistemica al SN-38, il metabolita attivo di irinotecan. Tale aspetto deve essere tenuto in considerazione dei medici se la combinazione non è evitabile.

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 CAMPTO 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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

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.

Gravidanza

Non ci sono 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, CAMPTO 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 CAMPTO (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non ci sono dati sull'uomo circa l'effetto dell'irinotecan sulla fertilità. Negli animali sono stati documentati effetti indesiderati dell'irinotecan sulla fertilità della prole (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

STUDI CLINICI

I dati relativi alle reazioni avverse sono stati ampiamente raccolti dagli studi nel carcinoma del colon-retto 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 CAMPTO.

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 CAMPTO 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 sono rappresentate in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono definite come segue: molto comune

($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Reazioni avverse riportate con CAMPTO in Monoterapia (350 mg/m² ogni 3 settimane)		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Gruppo di frequenza	Termine preferito
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni
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 CAMPTO.

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 < 8 g/dl e 0,9% con emoglobina $< 6,5$ g/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 CAMPTO 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.

CAMPTO 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 CAMPTO sono state osservate su 145 pazienti trattati con CAMPTO in combinazione con 5FU/AF somministrato ogni 2 settimane alla dose raccomandata di 180 mg/m².

Reazioni avverse riportate con CAMPTO in Terapia di Combinazione (180 mg/m² ogni 2 settimane)		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Gruppo di frequenza	Termine preferito
Infezioni ed 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 CAMPTO 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 CAMPTO 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 POSOSOLOGICO SETTIMANALE PER CAMPTO

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-glutamilttransferasi, stravasato, 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 (<i>Clostridium difficile</i>); ● 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); ● Ipovolemia;
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 non è comune durante il trattamento con irinotecan. Sono stati segnalati effetti precoci come dispnea (vedere paragrafo 4.4). • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Reazioni cutanee
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<ul style="list-style-type: none"> • 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 broncopolmonare, 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sono stati riportati casi di sovradosaggio a dosi pari a circa il doppio della dose terapeutica raccomandata, che possono essere fatali. Le principali reazioni avverse riportate sono state neutropenia grave e diarrea grave.

Gestione

Non ci sono antidoti noti per CAMPTO. Una terapia di supporto deve essere istituita per prevenire la disidratazione causata dalla diarrea e per trattare eventuali complicazioni causate da infezioni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Citostatico inibitore della topoisomerasi I, codice ATC: L01XX19

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. È metabolizzato dalla carbossilesterasi nella maggior parte dei tessuti in SN-38, risultato più attivo dell'irinotecan sulla topoisomerasi I purificata e più citotossico dell'irinotecan nei confronti di diverse linee cellulari di tumori murini e umani. L'inibizione della DNA topoisomerasi I da parte dell'irinotecan o del 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 stata riconosciuta tempo-dipendente e specifica per la fase S.

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

Inoltre, l'irinotecan ha un'ampia attività antitumorale *in vivo* contro modelli tumorali 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, adenocarcinoma gastrico ST-15 e SC-16).

L'irinotecan è attivo anche contro tumori che esprimono la glicoproteina P-MDR (leucemie P388 resistenti a vincristina e doxorubicina).

Oltre all'attività antitumorale di CAMPTO, 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 CAMPTO alla dose di 180 mg/m² ogni 2 settimane seguito da infusione di acido folinico (200 mg/m² in infusione endovenosa di 2 ore) e 5-fluorouracile (400 mg/m² in bolo endovenoso, seguito da 600 mg/m² in infusione endovenosa di 22 ore). Al giorno 2 l'acido folinico ed il 5-fluorouracile vengono somministrati allo stesso dosaggio e con lo stesso schema del giorno 1.

Nel trattamento settimanale, la dose di CAMPTO a 80 mg/m² è seguita da infusione di acido folinico (500 mg/m² in infusione endovenosa di 2 ore) e poi di 5-fluorouracile (2300 mg/m² in infusione endovenosa di 24 ore) per 6 settimane.

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

	Regimi combinati (n=198)		Schema settimanale (n=50)		Schema ogni 2 settimane (n=148)	
	CAMPTO +5FU/AF	5FU/AF	CAMPTO +5FU/AF	5FU/AF	CAMPTO +5FU/AF	5FU/AF
Percentuale 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 della stabilizzazione (mesi)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Valore di p	p<0,001		NS		p=0,003	
Tempo mediano 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	

5FU = 5-fluorouracile

AF = acido folinico

NS = Non Significativo

*: Come da analisi della popolazione da protocollo

Nello schema posologico settimanale, l'incidenza di diarrea grave è stata del 44,4% nei pazienti trattati con CAMPTO 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 CAMPTO 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 CAMPTO 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 CAMPTO.

L'evoluzione dello Stato di salute Globale/Qualità della vita è stata lievemente migliore, anche se non significativamente, nel gruppo trattato con CAMPTO in combinazione, a sostegno del fatto che l'efficacia di CAMPTO 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 CAMPTO/5FU/AF nel trattamento di prima linea del carcinoma metastatico del colon o del retto (studio AVF2107g). L'aggiunta di bevacizumab alla combinazione CAMPTO/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 CAMPTO/5FU/AF + Placebo	Braccio 2 CAMPTO/5FU/AF + Avastin^a
Numero di pazienti	411	402

Sopravvivenza globale		
Tempo mediano (mesi)	15,6	20,3
Intervallo di confidenza 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard ratio ^b		0,660
Valore di p		0,00004
Sopravvivenza libera da progressione		
Tempo mediano (mesi)	6,2	10,6
Hazard ratio		0,54
Valore di p		<0,0001
Tasso di risposta globale		
Tasso (%)	34,8	44,8
IC 95%	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Valore di p		0,0036
Durata della risposta		
Tempo mediano (mesi)	7,1	10,4
25°/27° percentile	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg ogni 2 settimane

^b Riferito al braccio di controllo

Terapia di combinazione con cetuximab:

EMR 62 202-013: Questo studio randomizzato condotto su pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto che non avevano ricevuto un precedente trattamento per la malattia metastatica ha confrontato la combinazione di cetuximab e irinotecan più 5-fluorouracile/acido folinico per infusione (5-FU/AF) (599 pazienti) con la sola chemioterapia (599 pazienti). La percentuale di pazienti con tumori KRAS wild-type costituiva il 64% della popolazione di pazienti valutabile per lo stato del gene KRAS.

I dati di efficacia ottenuti da questo studio sono riassunti nella tabella sottostante:

Variable/statistic	Popolazione globale		Popolazione con KRAS wild-type	
	Cetuximab più FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab più FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95% CI)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
Valore di p		0,0038		0,0025
PFS				
Hazard Ratio (95% CI)		0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)
Valore di p		0,0479		0,0167

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

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

	Fase III					
	CAMPTO verso terapia di supporto			CAMPTO verso 5FU		
	CAMPTO n=183	Trattamento di supporto n=90	valore di p	CAMPTO 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
Mediana di sopravvivenza (mesi)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA= Non Applicabile

* : Differenza statisticamente significativa

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

Inoltre, sono stati condotti degli studi di fase II non-comparativi su 304 pazienti trattati secondo uno schema settimanale, alla dose di 125 mg/m² somministrata in infusione endovenosa in 90 minuti per quattro settimane consecutive seguite da due settimane di riposo. In tali studi, il tempo mediano di progressione è stato di 17 settimane e la mediana di sopravvivenza è stata di 10 mesi. Un profilo di sicurezza simile è stato osservato su 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 contenente 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	Mediana	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; $p = 0,48$).

Pazienti con ridotta attività del 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. Una specifica variazione del gene per la UGT1A1 include un polimorfismo della regione promoter nota come variante_UGT1A1*28. Questa variante ed altri difetti congeniti nella espressione della UGT1A1 (come sindrome di Crigler-Najjar e sindrome di Gilbert's) sono associati ad un'attività ridotta di questo enzima. I dati di una meta analisi indicano che gli individui affetti dalla sindrome di Crigler-Najjar (tipi 1 e 2) o quelli che sono omozigoti per l'allele UGT1A1*28 (sindrome di Gilbert's) sono esposti ad un rischio maggiore di tossicità ematologica (Grado 3 e grado 4) a seguito della somministrazione di dosi moderate o elevate (> 150 mg/m²) di irinotecan. Non è stata stabilita una correlazione tra il genotipo della UGT1A1 ed il verificarsi della diarrea indotta dall'irinotecan.

Ai pazienti noti per essere omozigoti per la UGT1A1*28 si deve somministrare la dose iniziale di irinotecan normalmente indicata. Tuttavia, questi pazienti devono essere monitorati per la tossicità ematologica. Una riduzione della dose iniziale di irinotecan deve essere valutata per quei pazienti che hanno mostrato tossicità ematologica con un precedente trattamento. L'esatta riduzione della dose iniziale in questi pazienti non è stata stabilita e qualsiasi modifica successiva della dose deve essere effettuata sulla base della tollerabilità del paziente al trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Attualmente ci sono dati insufficienti per trarre conclusioni sull'utilità clinica della determinazione del genotipo della UGT1A1.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Al termine dell'infusione della dose raccomandata di 350 mg/m² il picco delle concentrazioni plasmatiche medie di irinotecan e di SN-38 era rispettivamente di 7,7 µg/ml e 56 ng/ml e le aree medie sotto le curve (AUC) erano pari a 34 µg.h/ml e 451 ng.h/ml rispettivamente. Per l'SN-38 si osserva in genere un'ampia variabilità interindividuale dei parametri farmacocinetici.

Distribuzione

In uno studio di Fase I condotto 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 stato rispettivamente del 65% e del 95% circa.

Biotrasformazione

Studi condotti sulla massa e sul metabolismo del farmaco marcato con ¹⁴C hanno dimostrato che più del 50% di una dose di irinotecan somministrata per via endovenosa è escreta imm modificata, il 33% nelle feci principalmente per via biliare ed 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, glucuronide SN-38 e SN-38. Solo lo 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 farmacocinetica/farmacodinamica

L'intensità degli effetti tossici principali rilevati con CAMPTO (per es. leuconetropenia e diarrea) è correlata all'esposizione (AUC) al farmaco e al metabolita SN-38. Sono state osservate correlazioni significative tra la tossicità ematologica (diminuzione dei globuli bianchi e dei neutrofili al nadir) o tra l'intensità della diarrea e i valori di AUC sia dell'irinotecan che del metabolita SN-38 in monoterapia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'irinotecan e lo 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.

Tuttavia nel test di Ames si sono mostrati privi di qualsiasi potenziale mutageno.

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 per l'uomo), non sono stati riportati tumori correlati al trattamento 91 settimane dopo la fine del trattamento.

Sono stati condotti studi di tossicità per somministrazioni singole o ripetute con CAMPTO 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 ritardata 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.

Riproduzione

L'irinotecan si è mostrato teratogeno nei ratti e nei conigli a dosi al di sotto della dose terapeutica nell'uomo. Nei ratti, i piccoli nati da animali trattati con anomalie esterne visibili ad occhio nudo hanno mostrato una riduzione della fertilità. Questo non è stato osservato nei cuccioli morfologicamente normali. Nei ratti in gravidanza è stata riscontrata una riduzione del peso placentare e nella prole una riduzione della vitalità fetale e un aumento delle anomalie comportamentali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo E420,
acido lattico,
sodio idrossido (per aggiustare il pH a 3,5),
acido cloridrico (per aggiustare il pH),
acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità dei flaconcini integri è di 24 mesi (per la presentazione da 40 mg/2 ml) o di 36 mesi (per le presentazioni da 100 mg/5 ml e 300 mg/15 ml).

La soluzione di CAMPTO è fisicamente e chimicamente stabile con le soluzioni per infusione (soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% (p/v) e soluzione di glucosio al 5% (p/v)) fino ad un massimo di 28 giorni se conservato in contenitori in LDPE o PVC ad una temperatura pari a 5°C o a 30°C e protetto dalla luce. Quando la soluzione è esposta alla luce, è indicata una stabilità fisico-chimica fino a un massimo di 3 giorni.

Tuttavia, al fine di ridurre il rischio microbiologico, le soluzioni per infusione si devono preparare immediatamente prima dell'uso e si deve iniziare l'infusione quanto prima dopo la preparazione. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

- Conservare a temperatura inferiore a 25°C.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino in polipropilene medicale ambrato chiuso con tappo in gomma alobutilica. I flaconcini contengono 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml o 300 mg/15 ml di soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Come per altri farmaci antineoplastici, CAMPTO deve essere preparato e maneggiato con attenzione. Si richiede l'uso di occhiali, mascherina e guanti.

Se la soluzione di CAMPTO o la soluzione preparata per l'infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se la soluzione di CAMPTO o la soluzione preparata per l'infusione dovesse entrare in contatto con le mucose, lavare immediatamente con acqua.

Preparazione per la somministrazione dell'infusione endovenosa:

Come tutti i medicinali iniettabili, la soluzione di CAMPTO deve essere preparata in asepsi (vedere paragrafo 6.3).

Se si osserva la formazione di un qualsiasi precipitato nei flaconcini o dopo diluizione, il prodotto deve essere eliminato seguendo le procedure ospedaliere standard applicabili ai farmaci citotossici.

In condizioni di asepsi, aspirare la quantità necessaria della soluzione di CAMPTO dal flaconcino per mezzo di una siringa graduata e iniettarla in una sacca o flacone per infusione da 250 ml contenente soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% o soluzione di glucosio al 5%. L'infusione deve poi essere mescolata perfettamente per rotazione manuale.

Smaltimento:

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ, Regno Unito

Rappresentante per l'Italia: Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 - Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CAMPTO 20 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione

- 1 flaconcino in polipropilene da 2 ml - A.I.C. n. 032949048
- 1 flaconcino in polipropilene da 5 ml - A.I.C. n. 032949051
- 1 flaconcino in polipropilene da 15 ml - A.I.C. n. 032949063

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 aprile 1997

Data del rinnovo dell'autorizzazione: 26 agosto 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate sull'uso di questo medicinale sono disponibili sul sito web:
www.agenziafarmaco.com

Agenzia Italiana del Farmaco