

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IRINOTECAN MYLAN GENERICS 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 2 ml contiene 40 mg di irinotecan cloridrato triidrato equivalenti a 34,66 mg di irinotecan.

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 100 mg di irinotecan cloridrato triidrato equivalenti a 86,65 mg di irinotecan.

Ogni flaconcino da 15 ml contiene 300 mg di irinotecan cloridrato triidrato equivalenti a 259,95 mg di irinotecan.

Ogni flaconcino da 25 ml contiene 500 mg di irinotecan cloridrato triidrato equivalenti a 433,25 mg di irinotecan.

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

Eccipiente con effetto noto: sorbitolo (45 mg/ml)

Ogni flaconcino contiene 0,072 mg di sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione trasparente.

Il pH del concentrato per soluzione per infusione è tra 3,0 e 4,0 e l'osmolarità è tra 265 e 320 mosmol/l.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IRINOTECAN MYLAN GENERICS è indicato per il trattamento di pazienti con cancro del colon-retto in stadio avanzato:

- in associazione con 5-fluorouracile e acido folinico in pazienti senza precedente chemioterapia per malattia in stadio avanzato;
- come monoterapia in pazienti nei quali uno schema terapeutico convenzionale con 5-fluorouracile non ha avuto successo.

IRINOTECAN MYLAN GENERICS in associazione con il cetuximab è indicato per il trattamento di pazienti con cancro metastatico del colon-retto che esprimono il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), KRAS wild-type, che non avevano ricevuto un precedente trattamento per la malattia metastatica o dopo fallimento di una terapia citotossica contenente irinotecan (vedere 5.1)

IRINOTECAN MYLAN GENERICS in associazione con 5-fluorouracile, acido folinico e bevacizumab è indicato come trattamento di prima scelta dei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto.

IRINOTECAN MYLAN GENERICS 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

Da utilizzare solo in pazienti adulti. IRINOTECAN MYLAN GENERICS soluzione per infusione deve essere infusa in una vena centrale o periferica.

Posologia:

In monoterapia (per pazienti precedentemente trattati):

La dose raccomandata di IRINOTECAN MYLAN GENERICS è 350 mg/m² somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 - 90 minuti ogni 3 settimane (vedere paragrafi 6.6 e 4.4)

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

La sicurezza e l'efficacia di IRINOTECAN MYLAN GENERICS in associazione con il 5-fluorouracile (5FU) e l'acido folinico (FA) sono state valutate con il seguente schema posologico (vedere il paragrafo 5.1):

- IRINOTECAN MYLAN GENERICS più 5FU/FA, schema posologico ogni 2 settimane.

La dose raccomandata di IRINOTECAN MYLAN GENERICS 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 la posologia e il metodo di somministrazione in associazione con il cetuximab, fare riferimento alle informazioni sul prodotto relative a questo medicinale.

Normalmente viene utilizzata la stessa dose di irinotecan somministrata negli ultimi cicli del precedente trattamento a base di Irinotecan. L'irinotecan non deve essere somministrato prima che sia trascorsa un'ora dalla fine dell'infusione di cetuximab.

Per la posologia e il metodo di somministrazione del bevacizumab, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto del bevacizumab.

Per la posologia e il metodo di somministrazione in associazione con la capecitabina, fare riferimento al paragrafo 5.1 e ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina.

Aggiustamenti del dosaggio:

IRINOTECAN MYLAN GENERICS deve essere somministrato dopo remissione di tutti gli effetti indesiderati nei gradi 0 o 1 della scala NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) e quando la diarrea associata al trattamento è completamente risolta.

All'inizio di un ciclo successivo di infusioni, la dose di IRINOTECAN MYLAN GENERICS, e del 5FU quando applicabile, devono essere ridotte in base al grado degli effetti indesiderati più gravi osservati nella infusione precedente. Il trattamento deve essere ritardato di 1 o 2 settimane per permettere la ripresa dagli effetti indesiderati associati al trattamento.

In presenza dei seguenti effetti indesiderati bisogna effettuare una riduzione del 15-20% della dose di IRINOTECAN MYLAN GENERICS e/o 5FU, quando applicabile:

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

Devono comunque essere seguite le raccomandazioni relative alle modifiche della dose di cetuximab somministrato in associazione con l'irinotecan, secondo le informazioni sul prodotto di questo medicinale.

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

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

Durata del trattamento:

Il trattamento con IRINOTECAN MYLAN GENERICS deve essere continuato finché non si osservi una oggettiva progressione della malattia o finché non compaiono sintomi di tossicità inaccettabili.

Popolazioni speciali

Funzionalità epatica compromessa: In monoterapia: la dose iniziale di IRINOTECAN MYLAN GENERICS deve essere determinata in base ai livelli ematici di bilirubina (fino a 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (LSN)) nei pazienti con Capacità funzionale ≤ 2 . In questi pazienti con iperbilirubinemia e tempo di protrombina superiore al 50%, la clearance dell'IRINOTECAN MYLAN GENERICS è diminuita (vedere paragrafo 5.2) e quindi il rischio di ematotossicità è aumentato. Pertanto, in questi pazienti deve essere condotto un monitoraggio settimanale dell'emocromo.

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

Non sono disponibili dati per pazienti con compromissione epatica trattati con IRINOTECAN MYLAN GENERICS in associazione.

Funzionalità renale compromessa: poiché non sono stati condotti studi in questa popolazione l'uso di IRINOTECAN MYLAN GENERICS non è raccomandato in pazienti con Funzionalità renale compromessa (vedere ai 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 della dose deve essere effettuata con cautela. Questi pazienti richiedono un maggiore controllo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IRINOTECAN nei bambini non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Precauzioni da adottare prima della manipolazione e della somministrazione del medicinale.

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

4.3 Controindicazioni

- Malattia infiammatoria intestinale cronica e/o ostruzione dell'intestino (vedere paragrafo 4.4).
- Ipersensibilità al principio attivo o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 4.4)
- Valori di bilirubina >3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (vedere paragrafo 4.4).
- Grave insufficienza midollare.
- Capacità Funzionale >2 secondo l'OMS
- Uso concomitante dell'Erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.5).
- Vaccini vivi attenuati (vedere paragrafo 4.5).

Per ulteriori controindicazioni del cetuximab, del bevacizumab o della capecitabina, fare riferimento alle informazioni sul prodotto di questi medicinali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di IRINOTECAN MYLAN GENERICS deve essere riservato a reparti specializzati nella somministrazione di chemioterapia citotossica e deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un medico qualificato nell'uso di chemioterapia antitumorale.

Data la natura e l'incidenza di effetti indesiderati, IRINOTECAN MYLAN GENERICS dovrà essere prescritto nei casi seguenti solo dopo la valutazione dei benefici attesi in relazione agli eventuali rischi terapeutici:

- in pazienti che presentano fattori di rischio, particolarmente quelli con una Capacità Funzionale, secondo l'OMS, =2.
- in quei rari casi per i quali è prevedibile una scarsa aderenza del paziente alle istruzioni per la gestione degli effetti indesiderati (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 un stretto controllo ospedaliero.

Quando IRINOTECAN MYLAN GENERICS è usato in monoterapia, di norma è somministrato secondo lo schema terapeutico di 1 dose ogni 3 settimane. Tuttavia lo schema di somministrazione 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 IRINOTECAN MYLAN GENERICS e in qualsiasi momento precedente il ciclo successivo. In monoterapia, il tempo mediano di comparsa delle prime feci liquide è stato il 5° giorno dopo l'infusione di IRINOTECAN MYLAN GENERICS. I pazienti devono informare immediatamente il proprio medico in caso di insorgenza della diarrea e iniziare tempestivamente la terapia appropriata.

I pazienti a rischio maggiore di diarrea sono quelli precedentemente trattati con radioterapia addominale/pelvica, quelli con iperleucocitosi basale, quelli con Capacità Funzionale >2 e le donne.

Se non viene trattata in modo appropriato, la diarrea può essere potenzialmente fatale, specialmente nei casi in cui il paziente sia contemporaneamente neutropenico.

Appena si presenta la prima evacuazione di feci liquide, il paziente deve iniziare a bere grandi quantità 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 IRINOTECAN MYLAN GENERICS. Dopo la dimissione dall'ospedale, i pazienti devono avere i [farmaci](#) prescritti, in modo che possano trattare la diarrea non appena questa compare. Inoltre, devono informare il proprio medico o il reparto che ha somministrato IRINOTECAN MYLAN GENERICS se e quando la diarrea compare.

Il trattamento antidiarroico attualmente raccomandato è costituito da loperamide ad alte dosi (4 mg per la prima somministrazione e poi 2 mg ogni 2 ore). Questa terapia deve continuare per 12 ore dopo l'ultima evacuazione di feci liquide e non deve essere modificata. In nessun caso la loperamide deve essere somministrata a queste dosi per più di 48 ore consecutive, a causa del rischio di ileo paralitico, né per meno di 12 ore.

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

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

- diarrea associata a febbre;

- grave diarrea (che richiede 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 della dose 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 sono stati precedentemente sottoposti a radiazione addominale/pelvica, rispetto a quelli non sottoposti a questa radiazione. I pazienti con livelli di bilirubina totale 1,0 mg/dL o più nel siero basale hanno anche avuto una probabilità significativamente maggiore di riscontrare neutropenia di 3 o 4 grado nel primo ciclo rispetto a quelli con livelli di bilirubina inferiori a 1,0 mg/dL.

Durante il trattamento con IRINOTECAN MYLAN GENERICS è raccomandato un controllo settimanale completo dell'emocromo. I pazienti devono essere a conoscenza del rischio di neutropenia e del significato della febbre. La neutropenia febbrile (temperatura >38°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 c'è un aumento del rischio di infezioni e di tossicità ematologica.

Nei pazienti con diarrea grave deve essere effettuato un controllo completo dell'emocromo.

Compromissione epatica

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

Un monitoraggio settimanale dell'emocromo deve essere condotto in pazienti con valori di bilirubina compresi tra 1,5 e 3 volte il LSN causati da una diminuzione della clearance dell'irinotecan (vedere paragrafo 5.2) e conseguente incremento del rischio di ematotossicità in questa popolazione. Per i pazienti con valori di bilirubina >3 volte il LSN (vedere paragrafo 4.3).

Nausea e vomito

Prima di ogni trattamento con IRINOTECAN MYLAN GENERICS è raccomandato un trattamento profilattico con un antiemetico. Nausea e vomito sono stati segnalati frequentemente. I pazienti con vomito associato a diarrea ritardata devono essere ricoverati in ospedale il più presto possibile per il trattamento.

Sindrome colinergica acuta

Se compare 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 (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 pensa possano essere correlati all'attività anticolinesterasico del metabolita dell'irinotecan, e ci si aspetta che si verifichino più frequentemente con dosi più alte di irinotecan.

Si deve prestare attenzione 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 IRINOTECAN MYLAN GENERICS.

Disturbi respiratori

La malattia polmonare interstiziale che si manifesta sotto forma di infiltrati polmonari non è comune durante il trattamento con IRINOTECAN MYLAN GENERICS. La malattia polmonare interstiziale può essere fatale. I fattori di rischio probabilmente associati con lo sviluppo della malattia polmonare interstiziale includono l'uso di [farmaci](#) pneumotossici, radioterapia e fattori di stimolanti la crescita di colonie. I pazienti con fattori di rischio devono essere strettamente monitorati per i sintomi respiratori prima e durante la terapia con IRINOTECAN MYLAN GENERICS.

Stravasato

L'irinotecan non è un noto vescicante, ciò nonostante, è necessario prestare attenzione per evitare lo stravasato e il sito di infusione deve essere monitorato per eventuali segni di infiammazione. In caso di stravasato, si raccomanda di lavare il sito e applicare ghiaccio.

Anziani

A causa della maggiore frequenza di diminuzione delle funzioni biologiche nei pazienti anziani, in particolare della funzione epatica, in questa popolazione la scelta della dose di IRINOTECAN MYLAN GENERICS deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Malattia infiammatoria intestinale cronica e/o ostruzione intestinale

I pazienti non devono essere trattati con IRINOTECAN MYLAN GENERICS finché la loro ostruzione intestinale non sia risolta (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con occlusione intestinale

I pazienti non devono essere trattati con IRINOTECAN MYLAN GENERICS fino a risoluzione dell'occlusione intestinale (vedere paragrafo 4.3).

Danno renale

Sono stati osservati aumenti della creatinina sierica o azoto ureico nel sangue. Ci sono stati casi di insufficienza renale acuta. Questi eventi sono stati generalmente attribuiti a complicanze di infezione o a disidratazione dovuta a nausea, vomito o diarrea. Sono stati segnalati anche rari casi di disfunzione renale dovute alla sindrome da lisi tumorale.

Radioterapia

I pazienti sottoposti precedentemente a radiazione addominale/pelvica hanno un aumentato rischio di sviluppare mielosoppressione dopo la somministrazione di irinotecan. I medici dovrebbero usare cautela nel trattamento di pazienti che hanno precedentemente subito una ampia irradiazione (ad esempio > 25% del midollo osseo irradiati e 6 settimane prima dell'inizio del trattamento con irinotecan). Potrebbe essere necessario applicare un aggiustamento del dosaggio a questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Patologie cardiache

Eventi ischemici miocardici sono stati osservati in seguito a terapia con irinotecan prevalentemente in pazienti con cardiopatia preesistente, altri noti fattori di rischio per la cardiomiopatia o precedente chemioterapia citotossica (vedere paragrafo 4.8).

Di conseguenza, i pazienti con noti fattori di rischio devono essere attentamente monitorati, e devono essere prese misure per cercare di ridurre al minimo tutti i fattori di rischio modificabili (per esempio fumo, ipertensione e iperlipidemia).

Disturbi vascolari

Irinotecan è stato raramente associato ad eventi tromboembolici (embolia polmonare, trombosi venosa, e tromboembolia arteriosa) in pazienti che presentano molteplici fattori di rischio, oltre alla neoplasia sottostante.

Altri

Sono stati osservati rari casi 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, fenobarbital, fenitoina, Erba di San Giovanni) del CYP3A4 può alterare il metabolismo dell'irinotecan e deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

IRINOTECAN MYLAN GENERICS contiene sorbitolo (E450) e sodio.

I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF) non devono essere trattati con questo medicinale se non strettamente necessario.

Prima di somministrare questo medicinale, deve essere effettuata un'anamnesi dettagliata riguardo ai sintomi della IEF.

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, vale a dire che è essenzialmente privo di sodio.

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 fatale generalizzata ai vaccini

Erba di San Giovanni: diminuzione delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo dell'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 dell'Irinotecan, SN-38.

Di conseguenza, l'Erba di San Giovanni non deve essere somministrata con irinotecan (vedere paragrafo 4.3).

Vaccini vivi attenuati: rischio di possibile reazione generalizzata ai vaccini fatale. L'uso concomitante è controindicato durante il trattamento con irinotecan e per 6 mesi dopo la sospensione della chemioterapia. Possono essere somministrati vaccini uccisi o inattivati; tuttavia, la risposta a tali vaccini può essere ridotta.

Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4)

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

Farmaci potenti induttori del CYP3A4 e/o UGT1A1: (ad esempio rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina):

Rischio di riduzione della esposizione a irinotecan, SN-38 e SN-38 glucuronide e ridotti effetti farmacodinamici. Diversi studi hanno mostrato che la somministrazione concomitante di farmaci anticonvulsivanti induttori del CYP3A causa una riduzione della concentrazione di irinotecan, di SN-38 e di SN-38 glucuronide e ridotti effetti farmacodinamici. Gli effetti di tali farmaci anticonvulsivanti hanno determinato una diminuzione del 50% o più dell'AUC dell'SN-38 e dell'SN-38 glucuronato. Oltre all'induzione degli enzimi del citocromo P450 3A, anche l'aumento di glucuronide e l'aumento di escrezione biliare possono svolgere un ruolo nel ridurre l'esposizione all'irinotecan ed ai suoi metaboliti. In aggiunta per la fenitoina: rischio di aggravamento delle crisi convulsive derivanti dalla diminuzione dell'assorbimento intestinale della fenitoina indotta dal farmaco citotossico.

Inibitori potenti del CYP3A4: (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi, claritromicina, eritromicina, telitromicina):

Uno studio ha dimostrato che la somministrazione concomitante di ketoconazolo ha determinato una diminuzione dell'AUC dell'APC dell'87% e un aumento dell'AUC di SN-38 del 109% rispetto all'irinotecan somministrato da solo.

Inibitori di UGT1A1: (ad esempio atazanavir, ketoconazolo, regorafenib)

Rischio di aumentare l'esposizione sistemica a SN-38, il metabolita attivo di irinotecan. I medici devono tenerne conto se la combinazione è inevitabile.

Altri inibitori del CYP3A4: (ad esempio crizotinib, idelalisib)

Rischio di aumento della tossicità dell'irinotecan, a causa di una diminuzione del metabolismo dell'irinotecan da parte di crizotinib o idelalisib.

Avvertenze per l'uso

Antagonisti della vitamina K: aumentato rischio di emorragia ed eventi trombotici in patologie tumorali. Se sono indicati anticoagulanti antagonisti della vitamina K, è necessario un aumento della frequenza del monitoraggio dell'INR (International Normalized Ratio)

Uso concomitante da tenere in considerazione

Agenti immunosoppressori: (ad esempio ciclosporina, tacrolimus): eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione.

Agenti bloccanti neuromuscolari: l'interazione tra irinotecan e i bloccanti neuromuscolari non può essere esclusa. Poiché l'IRINOTECAN ha attività anticolinesterasica, i farmaci con attività anticolinesterasica possono prolungare gli effetti di blocco neuromuscolare del suxametonio e antagonizzare il blocco neuromuscolare causato dagli agenti non depolarizzanti.

Altre combinazioni

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

Bevacizumab: I risultati di uno studio di interazione tra farmaci non hanno dimostrato alcun effetto significativo di bevacizumab sulla farmacocinetica di irinotecan e del suo metabolita attivo SN-38. Tuttavia, ciò non preclude un aumento della tossicità a causa delle loro proprietà farmacologiche.

Cetuximab: Non ci sono prove che il profilo di sicurezza dell'irinotecan sia influenzato dal cetuximab o viceversa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile / Contraccezione in uomini e donne

Le donne in età fertile e gli uomini devono usare un contraccettivo efficace durante e, rispettivamente fino a 1 mese e 3 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di IRINOTECAN MYLAN GENERICS in donne gravide.

E' stato dimostrato che IRINOTECAN MYLAN GENERICS è embriotossico, e teratogeno negli animali. Sulla base dei risultati degli studi sugli animali e del meccanismo di azione di irinotecan, IRINOTECAN MYLAN GENERICS non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

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

Fertilità

Non esistono dati sull'uomo sull'effetto dell'irinotecan sulla fertilità. Negli animali sono stati segnalati 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

IRINOTECAN ha un'influenza moderata sulla capacità di guidare e 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 IRINOTECAN MYLAN GENERICS, e di non guidare o non utilizzare macchinari nel caso in cui compaiano questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

STUDI CLINICI

Sono stati ampiamente raccolti dati relativi alle reazioni avverse da studi nel tumore del colon-retto metastatico; le frequenze sono presentate di seguito. Per le altre indicazioni sono attese reazioni avverse simili a quelli per il cancro del colon-retto e disturbi del sistema ematopoietico incluso neutropenia, anemia e trombocitopenia.

La reazione avversa dose-limitante più comune ($\geq 1/10$) dell'irinotecan è la diarrea ritardata (che compare dopo più di 24 ore dalla somministrazione)

La neutropenia è un effetto tossico dose-limitante. La neutropenia era reversibile e non cumulativa; il giorno mediano per raggiungere i valori minimi è stato di 8 giorni sia per l'uso in monoterapia sia per l'uso in terapia di combinazione.

Molto spesso è stata osservata sindrome colinergica acuta transitoria.

I sintomi principali segnalati erano diarrea precoce e vari altri sintomi come dolore addominale, sudorazione, miosi, e aumento della salivazione, che comparivano durante o entro le prime 24 ore dopo l'infusione di IRINOTECAN MYLAN GENERICS. Questi sintomi sono scomparsi dopo somministrazione di atropina (vedere paragrafo 4.4).

MONOTERAPIA

Le seguenti reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente associate alla somministrazione di IRINOTECAN MYLAN GENERICS sono state segnalate da 765 pazienti trattati con la dose raccomandata di 350 mg/m² in monoterapia. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono così definite: 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 IRINOTECAN MYLAN GENERICS in monoterapia (350 mg/m² schema posologico ogni 3 settimane)		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Classe di frequenza	Termine preferenziale
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezioni
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia
		Anemia
	Comune	Trombocitopenia
		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
		Vomito
		Nausea
		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
		Febbre
		Astenia
Esami diagnostici	Comune	Aumento della creatinina ematica
		Aumento delle transaminasi (SGPT e SGOT)
		Aumento della bilirubina
		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. È stata osservata diarrea grave nel 14% dei cicli di trattamento valutabili. Il tempo mediano di comparsa della prime feci liquide è stato il quinto giorno dopo l'infusione di IRINOTECAN MYLAN GENERICS.

Nausea e vomito erano 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 dei neutrofili < 500 cellule/mm³. La ripresa totale è generalmente raggiunta entro il ventiduesimo giorno.

Febbre con neutropenia grave è stata segnalata nel 6,2% dei pazienti e nel 1,7% dei cicli. Si sono verificati episodi infettivi in circa il 10,3% dei pazienti (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 segnalata in circa il 58,7% dei pazienti (8% con emoglobina <80 g/l e 0,9% con emoglobina <65g/l).

Trombocitopenia è stata osservata (<100.000 cellule/mm³) nel 7,4% dei pazienti e nell'1,8% dei cicli, con lo 0,9 % con conta delle piastrine < 50.000 cellule/mm³ corrispondente allo 0,2 % dei cicli.

Quasi tutti i pazienti hanno mostrato ripresa entro il ventiduesimo giorno.

Sindrome colinergica acuta

È stata segnalata una grave sindrome colinergica acuta transitoria nel 9% dei pazienti trattati in monoterapia.

Astenia è stata grave in meno del 10% dei pazienti trattati in monoterapia. La relazione causale con IRINOTECAN MYLAN GENERICS non è stata chiaramente stabilita. Si è verificata ipertensione senza infezione e senza concomitanza di neutropenia grave 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.

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

TERAPIA DI COMBINAZIONE

Gli effetti indesiderati descritti in questo paragrafo si riferiscono all'irinotecan.

Non ci sono prove che il profilo di sicurezza dell'irinotecan sia influenzato dal cetuximab o viceversa. In associazione con il cetuximab, gli ulteriori effetti indesiderati segnalati erano quelli previsti con il cetuximab (come eruzione acneiforme 88%). Per le informazioni sulle reazioni avverse dell'irinotecan in combinazione con cetuximab, consultare anche i rispettivi riassunti delle caratteristiche dei prodotti.

Le reazioni avverse segnalate nei 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 comuni, reazioni avverse di tutti i gradi: trombosi/embolia; Comuni, reazioni avverse di tutti i gradi: reazione di ipersensibilità, ischemia cardiaca/infarto; Comuni, 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 segnalate 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 cardiaca/infarto. Per informazioni complete sulle reazioni avverse di capecitabina e bevacizumab, fare riferimento rispettivamente al riassunto delle caratteristiche del prodotto di capecitabina e bevacizumab.

L'ipertensione di grado 3 è stato il principale rischio significativo dovuto all'aggiunta di bevacizumab al bolo di irinotecan/5-FU/AF. Inoltre, con questo regime vi è stato un piccolo aumento nel grado 3/4 della reazione avversa chemioterapica della diarrea e leucopenia rispetto ai pazienti trattati con bolo di irinotecan/5-FU/AF da solo. Per altre informazioni sugli effetti indesiderati dell'associazione con il bevacizumab, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto del bevacizumab.

IRINOTECAN MYLAN GENERICS è stato studiato in combinazione con 5-FU e FA per il tumore del colon-retto metastatico.

I dati di sicurezza derivanti da studi clinici delle reazioni avverse mostrano molto spesso un grado 3 e 4 della scala NCI, reazione avverse possibilmente o probabilmente correlate a patologie del sistema emolinfopoietico, patologie gastrointestinali, patologie della cute e del tessuto sottocutaneo secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA

Le seguenti reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente associate alla somministrazione di IRINOTECAN MYLAN GENERICS sono state segnalate da 145 pazienti trattati con IRINOTECAN MYLAN GENERICS in terapia di combinazione con 5FU/FA con schema posologico ogni 2 settimane alla dose raccomandata di 180 mg/m².

Reazioni avverse riportate con IRINOTECAN MYLAN GENERICS in terapia di associazione (180 mg/m² schema posologico ogni 2 settimane)		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Classe di frequenza	Termine preferenziale
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezioni
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia
	Molto comune	Neutropenia
	Molto comune	Anemia
	Comune	Neutropenia-febbrile
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Diminuzione dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sindrome colinergica
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
	Molto comune	Vomito
	Molto comune	Nausea
	Comune	Dolore addominale
	Comune	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia (reversibile)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Infiammazione delle mucose
	Molto comune	Febbre
	Comune	Astenia
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento delle transaminasi (SGPT e SGOT)
	Molto comune	Aumento della bilirubina
	Molto comune	Aumento della fosfatasi alcalina ematica

Descrizione delle reazioni avverse selezionate (associazione)

È stata osservata diarrea grave 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. È stata osservata una minore incidenza di nausea e vomito gravi (rispettivamente nel 2,1% e 2,8% dei pazienti).

Stipsi dovuta a IRINOTECAN MYLAN GENERICS e/o loperamide è stata osservata nel 3,4% dei pazienti.

È stata osservata neutropenia nell'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.

La ripresa totale è stata ottenuta generalmente entro 7-8 giorni.

Febbre con neutropenia grave è stata segnalata 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 grave neutropenia nel 2,1 % circa dei pazienti (0,5 % dei cicli), con esito fatale in un caso.

È stata segnalata anemia nel 97,2% dei pazienti (2,1% con emoglobina < 8 g/l).

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

Sindrome colinergica acuta

È stata segnalata una grave sindrome colinergica acuta transitoria nell'1,4% dei pazienti trattati con

terapia di associazione.

L'astenia è stata grave nel 6,2% dei pazienti trattati con terapia di associazione. La relazione causale con IRINOTECAN MYLAN GENERICS non è stata chiaramente stabilita.

Si è verificata ipertensione senza infezione e senza concomitanza di neutropenia grave nel 6,2% dei pazienti trattati con terapia di associazione.

Esami diagnostici

Sono stati osservati aumenti transitori dei livelli sierici (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 in progressione. Un livello transitorio di grado 3 è stato osservato rispettivamente nello 0%, 0%, 0% e 1% dei pazienti. Il grado 4 non è stato osservato.

Sono stati segnalati rari casi di aumenti delle amilasi e/o delle lipasi.

Sono stati segnalati rari casi di ipokaliemia e iponatriemia in gran parte in relazione a diarrea e vomito

ALTRI EVENTI INDESIDERATI OSSERVATI IN STUDI CLINICI CON IRINOTECAN MYLAN GENERICS SCHEMA POSOLOGICO 1 SETTIMANA

In studi clinici con irinotecan sono stati riportati i seguenti ulteriori eventi correlati al farmaco: dolore, sepsi, disturbi rettali, GI Monilia, ipomagnesiemia, eruzioni cutanee, segni cutanei, disturbi della deambulazione, confusione, cefalea, sincope, vampate di calore, bradicardia, infezioni delle vie urinarie, dolore al seno, aumento GGTP, stravasamento, e la sindrome da lisi tumorale, disturbi cardiovascolari (angina pectoris, arresto cardiaco, infarto del miocardio, ischemia miocardica, disturbi vascolari periferici, disturbi vascolari) ed eventi tromboembolici (trombosi arteriosa, infarto cerebrale, episodio cerebrovascolare, tromboflebite profonda, embolia degli arti inferiori, embolia polmonare, tromboflebite, trombosi, e morte improvvisa). (vedere paragrafo 4.4).

SORVEGLIANZA POST-MARKETING

Le frequenze di sorveglianza post-marketing non sono note (non possono essere definite sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine preferenziale
Infezioni e infestazioni	<input type="checkbox"/> Colite pseudomembranosa uno dei quali è stato documentato batteriologicamente (Clostridium difficile) <input type="checkbox"/> Sepsi <input type="checkbox"/> Infezioni fungine a <input type="checkbox"/> Infezioni virali b
Patologie del sistema emolinfopoietico	<input type="checkbox"/> Trombocitopenia periferica con anticorpi antiplastrinici
Disturbi del sistema immunitario	<input type="checkbox"/> Reazione di ipersensibilità <input type="checkbox"/> Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<input type="checkbox"/> Disidratazione (a causa di diarrea e vomito) <input type="checkbox"/> Iповolemia
Disturbi del sistema nervoso	<input type="checkbox"/> Disturbi del linguaggio in generale di natura transitoria, in alcuni casi, l'evento è stato attribuito alla sindrome colinergica osservata durante o subito dopo l'infusione di irinotecan <input type="checkbox"/> Parestesia <input type="checkbox"/> Contrazioni muscolari involontarie
Patologie cardiache	<input type="checkbox"/> Ipertensione (durante o dopo l'infusione) <input type="checkbox"/> Insufficienza cardio-circolatoria*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<input type="checkbox"/> Malattia polmonare interstiziale presenta come infiltrati polmonari non è comune durante la terapia con irinotecan; Sono stati segnalati effetti precoci come dispnea (vedere paragrafo 4.4).
	<input type="checkbox"/> Dispnea (vedere paragrafo 4.4). <input type="checkbox"/> Singhiozzo
Patologie gastrointestinali	<input type="checkbox"/> Blocco intestinale <input type="checkbox"/> Ileo: sono stati riportati anche cause di ileo senza precedenti colite <input type="checkbox"/> Megacolon <input type="checkbox"/> Emorragia gastrointestinale <input type="checkbox"/> Colite; In alcuni casi, la colite è stata complicata da ulcerazioni, emorragie, emorroidi, o infezione. <input type="checkbox"/> Tiflite <input type="checkbox"/> Colite ischemica <input type="checkbox"/> Colite ulcerosa <input type="checkbox"/> Sanguinamento gastrointestinale <input type="checkbox"/> Enzimi pancreatici elevati sintomatica o asintomatica <input type="checkbox"/> Perforazione intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<input type="checkbox"/> Reazioni cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<input type="checkbox"/> Reazioni al sito di infusione

Esami diagnostici	<input type="checkbox"/> Aumento dell'amilasi nel sangue <input type="checkbox"/> Aumento delle lipasi <input type="checkbox"/> Ipokalaemia <input type="checkbox"/> Iponatremia per lo più in relazione con diarrea e vomito <input type="checkbox"/> Aumenti dei livelli sierici di transaminasi (per es. AST e ALT) in assenza di metastasi epatiche in progressione sono stati segnalati molto raramente.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<input type="checkbox"/> Contrazione muscolare o crampi
Patologie renali e urinarie	<input type="checkbox"/> Insufficienza renale e insufficienza renale acuta in genere in pazienti che si infettano e / o volume ridotto a causa di grave tossicità gastrointestinale.* <input type="checkbox"/> Insufficienza renale*
Patologie vascolari	<input type="checkbox"/> Ipotensione*
Patologie epatobiliari	<input type="checkbox"/> Steatosi epatica <input type="checkbox"/> Steatoepatite

* Sono stati osservati rari casi di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardio-circolatoria nei pazienti che hanno presentato episodi di disidratazione associata a diarrea e / o vomito, o sepsi.

^a es.: polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, aspergilliosi broncopulmonare, candida sistemica

^b es.: Herpes zoster, influenza, riattivazione del virus dell'epatite B, colite da citomegalovirus

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

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio con dosi fino a circa il doppio della dose terapeutica raccomandata, che possono essere fatali. I principali effetti indesiderati segnalati sono stati neutropenia grave e diarrea grave. Non ci sono antidoti noti per IRINOTECAN MYLAN GENERICS. Una terapia di supporto massima deve essere stabilita per prevenire la disidratazione causata dalla diarrea e per trattare eventuali complicazioni causate da infezioni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: citostatico inibitore della topo isomerasi I.b
Codice ATC: L01XX19

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 multidrug resistance (MDR)-P glicoproteina e mostrano attività citotossica contro le 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 MDR-P glicoproteina (leucemie P388 resistenti alla vincristina e alla doxorubicina).

Oltre all'attività antitumorale di IRINOTECAN MYLAN GENERICS, l'effetto farmacologico più rilevante dell'IRINOTECAN è l'inibizione dell'acetilcolinesterasi.

Dati clinici

In terapia di combinazione per il trattamento di prima linea del carcinoma metastatico del colon-retto:

Terapia di combinazione con acido folinico e 5-fluorouracile

È stato condotto uno studio di fase III su 385 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto, non trattati precedentemente, trattati con somministrazione di farmaci ogni 2 settimane (vedere paragrafo 4.2) oppure una volta alla settimana.

Nel trattamento con somministrazione ogni 2 settimane, al giorno 1 si somministra irinotecan alla dose di 180 mg/m² ogni 2 settimane seguito da infusione di acido folinico (200 mg/m² in infusione endovenosa di 2 ore) e da 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 e il 5-fluorouracile vengono somministrati alle stesse dosi e con lo stesso schema del giorno 1.

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

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

	trattamenti combinati (n=198)		Schema settimanale (n=50)		Schema ogni 2 settimane (n=148)	
	IRINOTECAN Mylan Generics +5FU/FA	5FU/FA	IRINOTECAN Mylan Generics +5FU/FA	5FU/FA	IRINOTECAN Mylan Generics +5FU/FA	5FU/FA
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	
Sopravvivenza mediana (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

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

Inoltre, il tempo mediano per il deterioramento definitivo della Capacità Funzionale è risultato significativamente più lungo nel gruppo trattato con irinotecan in combinazione rispetto al gruppo trattato con 5FU/FA (p=0,046).

In questo studio di fase III la qualità della vita è stata esaminata utilizzando il questionario EORTC QLQ-C30. Il deterioramento definitivo è sempre comparso più tardi nei gruppi trattati con irinotecan. L'evoluzione dello Stato di salute Globale/Qualità della vita è stata lievemente migliore, anche se non significativamente, nel gruppo trattato con irinotecan in combinazione, mostrando che l'efficacia dell'irinotecan in associazione può essere raggiunta senza compromettere la qualità di vita.

In combinazione con bevacizumab:

Uno studio clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco verso controllo attivo ha valutato il bevacizumab in associazione con IRINOTECAN/5FU/FA come trattamento di prima scelta del carcinoma metastatico del colon o del retto (Studio AVF2107g). L'aggiunta del bevacizumab all'associazione IRINOTECAN/5FU/FA ha portato a un aumento 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 a età, sesso, performance status, localizzazione del tumore primario, numero di organi coinvolti e durata della malattia metastatica. Fare riferimento anche al riassunto delle caratteristiche del prodotto del bevacizumab. I risultati dell'efficacia dello studio AVF2107g sono riassunti nella tabella seguente:

	AVF2107g	
	Braccio 1 IRINOTECAN /5FU/FA +Placebo	Braccio 2 IRINOTECAN /5FU/FA + bevacizumab
Numero di pazienti	411	402
Sopravvivenza globale		
Tempo mediano (mesi)	15,6	20,3
Intervallo di confidenza del 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Tasso di rischio ^b		0,660
valore di p		0,00004
Sopravvivenza libera da progressione		
Tempo mediano (mesi)	6,2	10,6

Tasso di rischio		0,54
valore di p		□0,0001
Tasso di risposta globale		
Tasso (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
valore di p		0,0036
Durata della risposta		
Tempo mediano (mesi)	7,1	10,4
25–75 percentile (mesi)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg ogni 2 settimane.

^bRelativi 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/FA) (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:

Variabile/ statistica	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 colon-rettale metastatico. Un totale di 820 pazienti sono stati randomizzati 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; p=0,0002) per XELIRI.

I dati emersi da un'analisi intermedia 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 colon-rettale metastatico. Un totale di 115 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina associato ad irinotecan (XELIRI) e bevacizumab: capecitabina (800 mg/m² due volte al giorno per due 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 senza progressione a 6 mesi nella popolazione *intent-to-treat* è stata pari all'80 % (XELOX più bevacizumab) contro il 74% (XELIRI più bevacizumab). Il tasso di risposta globale (risposta completa più risposta parziale) è stato del 45% (XELOX più bevacizumab) contro il 47% (XELIRI più bevacizumab).

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

Con lo schema di una somministrazione 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 dell'irinotecan è stata valutata su 765 pazienti con progressione di malattia durante la terapia con 5FU documentata all'ingresso nello studio.

Fase III						
IRINOTECAN rispetto alla terapia di supporto				IRINOTECAN rispetto a 5FU		
	IRINOTECAN n=183	Trattamento di supporto n=90	valore di p	IRINOTECAN n=127	5FU n=129	valore di p
Sopravvivenza senza progressione a 6 mesi (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p=0,03
Sopravvivenza A 12 mesi (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,0351
Sopravvivenza mediana (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 senza 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 studi di fase II non comparativi su 304 pazienti trattati secondo uno schema posologico settimanale, alla dose di 125mg/m² somministrata in infusione endovenosa in 90 minuti per quattro settimane consecutive, seguite da due settimane di riposo. In questi 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 paragonabile è stato osservato su 193 pazienti trattati con lo schema di somministrazione settimanale alla dose iniziale di 125mg/m² rispetto allo schema di una somministrazione ogni 3 settimane. Il tempo mediano di comparsa delle prime feci liquide è stato 11 giorni.

Terapia di combinazione con cetuximab dopo fallimento di terapia citotossica contenente irinotecan:

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

EMR 62 202-007: questo studio randomizzato ha confrontato l'associazione di cetuximab ed irinotecan (218 pazienti) con il cetuximab in monoterapia (111 pazienti).

IMCL CP02-9923: questo studio a braccio singolo in aperto, ha valutato la terapia di associazione 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= 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 senza progressione

L'efficacia dell'associazione 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 senza progressione (PFS). Nello studio randomizzato non sono stati dimostrati effetti sulla sopravvivenza globale (*hazard ratio* 0,91; $p = 0,48$).

Pazienti con ridotta attività dell'UGT1A1

L'enzima uridina difosfato glucuronosil transferasi 1A1 (UGT1A1) è coinvolto nella disattivazione metabolica del metabolita attivo dell'irinotecan, SN-38 a SN-38 (SN-38G) glucuronide inattivo. Il gene UGT1A1 è altamente polimorfico, con conseguenti capacità metaboliche variabili tra gli individui. Una variante specifica del gene UGT1A1 include un polimorfismo nella regione promotrice conosciuta come variante UGT1A1*28. Questa variante e altri difetti congeniti di espressione della UGT1A1 (come la sindrome di Crigler-Najjar e la sindrome di Gilbert) sono associati ad una ridotta attività di questo enzima. I dati provenienti da una meta-analisi indicano che gli individui con sindrome di Crigler-Najjar (tipo 1 e 2) o coloro che sono omozigoti per l'allele UGT1A1*28 (sindrome di Gilbert) sono a rischio di maggiore tossicità ematologica (grado 3 e 4) in seguito alla somministrazione di irinotecan a dosi moderate o elevate

($> 150 \text{ mg/m}^2$). Non è stata stabilita una relazione tra il genotipo UGT1A1 e la comparsa di diarrea indotta.

La dose iniziale di irinotecan indicata normalmente deve essere somministrata ai pazienti con nota omozigosi per UGT1A1*28. Tuttavia, questi pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di tossicità ematologica. Una riduzione della dose di irinotecan iniziale deve essere presa in considerazione per i pazienti che hanno manifestato in precedenza tossicità ematologica con il trattamento precedente. La riduzione esatta della dose iniziale in questa popolazione di pazienti non è stata stabilita ed eventuali successive modifiche della dose devono essere basate sulla tolleranza del trattamento da parte del paziente (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

Non vi sono attualmente dati sufficienti per trarre conclusioni sulla utilità clinica della genotipizzazione di UGT1A1.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Al termine dell'infusione della dose raccomandata di 350 mg/m^2 le massime concentrazioni plasmatiche medie dell'irinotecan e dell'SN-38 erano $7,7 \text{ microg/ml}$ e 56 ng/ml rispettivamente e le aree medie sotto le curve (AUC) erano rispettivamente 34 microg.h/ml e 451 ng.h/ml . Per l'SN-38 si osserva in genere un'ampia variabilità interindividuale dei parametri farmacocinetici.

Distribuzione

Studio di fase I su 60 pazienti con uno schema posologico con infusione endovenosa di 30 minuti con dosi da 100 a 750 mg/m^2 ogni tre settimane, volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}): 157 L/m^2 .

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

Biotrasformazione

Gli studi condotti sul bilancio della massa e sul metabolismo del farmaco marcato con ^{14}C 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 e il 22% nelle urine.

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

- l'idrolisi attraverso la carbossilesterasi nel metabolita attivo SN-38. L'SN-38 è prevalentemente eliminato tramite glucuronidazione e successiva escrezione biliare e renale (meno dello 0,5% della dose di irinotecan). L'SN-38 glucuronide è in seguito probabilmente idrolizzato nell'intestino.
- le ossidazioni dipendenti dagli enzimi 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'amina primaria (NPC) (vedere paragrafo 4.5).

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

Eliminazione

Durante uno studio di fase I su 60 pazienti nei quali è stato usato uno schema posologico con infusione endovenosa di 30 minuti, con dosi da 100 a 750 mg/m^2 ogni tre settimane, l'irinotecan ha mostrato un profilo di eliminazione bifasico o trifasico. La clearance plasmatica media è stata di 15 l/h/m^2 . L'emivita plasmatica media della prima fase del modello trifasico è stata di 12 minuti, quella della seconda fase di 2,5 ore e quella della fase terminale è stata di 14,2 ore. L'SN-38 ha mostrato un profilo di eliminazione bifasico con un'emivita di eliminazione terminale media di 13,8 ore.

La clearance dell'irinotecan è diminuita del 40% circa nei pazienti con valori di bilirubinemia $> 1,5$ e < 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. In questi pazienti una dose di 200 mg/m^2 di irinotecan determina una concentrazione plasmatica del farmaco paragonabile a quella osservata dopo una dose di 350 mg/m^2 in pazienti neoplastici con parametri epatici normali.

Linearità/non-linearità

È stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione con irinotecan in 148 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto, trattati con vari schemi e a diverse dosi in sperimentazioni di fase II. I parametri di farmacocinetica valutati in un modello a tre compartimenti sono risultati simili a quelli calcolati negli studi di fase I. Tutti gli studi hanno mostrato che l'esposizione all'irinotecan (CPT-11) e al SN-38 aumenta in proporzione con la dose somministrata di CPT-11; la loro farmacocinetica è indipendente dal numero di cicli precedenti e dallo schema di somministrazione.

Relazione (i) farmacocinetiche/farmacodinamiche

L'intensità degli effetti tossici principali che si sono verificati con l'IRINOTECAN (ad esempio leuconopenia e diarrea) è correlata con la concentrazione (AUC) del farmaco originario e del metabolita SN-38. È stata osservata una correlazione significativa tra la tossicità ematologica (riduzione dei globuli bianchi e dei neutrofili ai valori minimi) 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 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 nei topi.

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 segnalati tumori correlati al trattamento 91 settimane dopo la fine del trattamento.

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

Riproduzione

L'irinotecan è risultato teratogeno in ratti e conigli a dosi inferiori rispetto alla dose terapeutica umana. Nei ratti, i cuccioli nati da animali trattati con anomalie esterne hanno dimostrato una diminuzione della fertilità. Questo non è stato osservato nei cuccioli morfologicamente normali. In ratte gravide è stata riscontrata una diminuzione del peso placentare nella prole e una diminuzione della vitalità fetale ed un aumento delle anomalie comportamentali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Soluzione per infusione:

Dopo la diluizione in soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% (9 mg/ml) o di glucosio al 5% (50 mg/ml), la stabilità chimica e fisica per l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8° C e a 25°C se protetto dalla luce.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura / diluizione precluda il rischio di

contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in- uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce..

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione in seguito alla diluizione del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini da 2 ml (vetro color ambra di tipo 1) di IRINOTECAN MYLAN GENERICS (40 mg/2ml) con chiusura in gomma clorobutilica e tappo (del tipo a strappo). Confezioni da 1, 5, 10 e 20 flaconcini.

Flaconcini da 5 ml (vetro color ambra di tipo 1) di IRINOTECAN MYLAN GENERICS (100 mg/5ml) con chiusura in gomma clorobutilica e tappo (del tipo a strappo). Confezioni da 1, 5, 10 e 20 flaconcini.

Flaconcini da 15 ml (vetro color ambra di tipo 1) di IRINOTECAN MYLAN GENERICS (300 mg/15ml) con chiusura in gomma clorobutilica e tappo (del tipo a strappo). Confezioni da 1, 5, 10 e 20 flaconcini.

Flaconcini da 25 ml (vetro color ambra di tipo 1) di IRINOTECAN MYLAN GENERICS (500 mg/25ml) con chiusura in gomma clorobutilica e tappo (del tipo a strappo). Confezioni da 1, 5, 10 e 20 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Come per altri farmaci antineoplastici, IRINOTECAN MYLAN GENERICS deve essere preparato e maneggiato con attenzione.

Si richiede l'uso di occhiali, mascherina e guanti.

Se la soluzione di IRINOTECAN MYLAN GENERICS 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 IRINOTECAN MYLAN GENERICS 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 farmaci iniettabili, LA SOLUZIONE DI IRINOTECAN MYLAN GENERICS DEVE ESSERE PREPARATA IN ASEPSI.

Se si osserva la formazione di un qualsiasi precipitato nei flaconcini o dopo ricostituzione, 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 IRINOTECAN MYLAN GENERICS dal flaconcino per mezzo di una siringa graduata e iniettarla in una sacca o flacone per infusione da 250 ml contenente sodio cloruro 0,9% soluzione (9 mg/ml) o glucosio 5% soluzione (50 mg/ml).

L'infusione deve quindi essere mescolata accuratamente attraverso rotazione manuale, al fine di ottenere una concentrazione da 4,62 mg/ml a 0,81 mg/ml.

Somministrare per infusione endovenosa.

Eliminazione.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20 – 20124 Milano
Italia

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

-A.I.C. n. 038804011- 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino da 2 ml
A.I.C. n. 038804023 - 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 5 flaconcini da 2 ml
A.I.C. n. 038804035 - 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 flaconcini da 2 ml
A.I.C. n. 038804047- 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 20 flaconcini da 2 ml
A.I.C. n. 038804050-20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino da 5 ml
A.I.C. n. 038804062-20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 5 flaconcini da 5 ml
A.I.C. n. 038804074-20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 flaconcini da 5 ml
A.I.C. n. 038804086-20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 20 flaconcini da 5 ml
A.I.C. n. 038804098-20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino da 15 ml
A.I.C. n. 038804100-20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 5 flaconcini da 15 ml
A.I.C. n. 038804112 -20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 flaconcini da 15 ml
A.I.C. n. 038804124- 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 20 flaconcini da 15 ml
A.I.C. n. 038804136-20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcini da 25 ml
A.I.C. n. 038804148 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 5 flaconcini da 25 ml
A.I.C. n. 038804151-20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 flaconcini da 25 ml -
A.I.C. n. 038804163- 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 20 flaconcini da 25 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Maggio 2009

Data del rinnovo più recente: Dicembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO