

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IRINOTECAN CRINOS 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato contiene 20 mg di irinotecan cloridrato triidrato equivalente a 17,33 mg/ml di irinotecan. Ogni flaconcino da 2 ml o 5 ml di IRINOTECAN CRINOS contiene 40 mg o 100 mg, rispettivamente, di irinotecan cloridrato triidrato.

Eccipienti con effetto noto:

Sorbitolo E420

I flaconcini da 2 ml di IRINOTECAN CRINOS contengono 90 mg di sorbitolo.

I flaconcini da 5 ml di IRINOTECAN CRINOS contengono 225 mg di sorbitolo.

Sodio idrossido E524

I flaconcini da 2 ml di IRINOTECAN CRINOS contengono 0,4 mg di sodio idrossido.

I flaconcini da 5 ml di IRINOTECAN CRINOS contengono 1,0 mg di sodio idrossido.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione chiara incolore o leggermente gialla.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

IRINOTECAN CRINOS è indicato per il trattamento di pazienti con tumore del colon-retto in stadio avanzato

- in associazione con acido folinico e 5-fluorouracile in pazienti senza chemioterapia pregressa per malattia in stadio avanzato;
- in monoterapia in pazienti che non hanno risposto ad uno schema terapeutico con 5-fluorouracile;
- irinotecan in associazione con cetuximab è indicato per il trattamento di pazienti con tumore del colon-retto metastatico che esprime il recettore per il fattore di crescita epidermica (EGFR) dopo fallimento della terapia citotossica a base di irinotecan;
- irinotecan in associazione con 5-fluorouracile, acido folinico e bevacizumab è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma metastatico del colon o del retto.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Solo per adulti. Dopo essere stata diluita, la soluzione per infusione IRINOTECAN CRINOS deve essere infusa in una vena centrale o periferica.

#### Dose raccomandata:

In monoterapia (per pazienti già trattati in precedenza):

La posologia raccomandata di irinotecan cloridrato triidrato è 350 mg/m<sup>2</sup> da somministrare ogni tre settimane sotto forma di infusione endovenosa della durata di 30-90 minuti (vedere il successivo "Metodo di somministrazione" e i paragrafi 4.4 e 6.6).

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

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

- Irinotecan più 5-FU/FA ogni 2 settimane

La dose raccomandata di irinotecan cloridrato triidrato è 180 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea da somministrare una volta ogni 2 settimane sotto forma di infusione endovenosa per 30-90 minuti, seguita da un'infusione di acido folinico e 5-fluorouracile.

Per la posologia ed il metodo di somministrazione del cetuximab concomitante, fare riferimento al foglio illustrativo di questo medicinale.

Normalmente, si usa la stessa dose di irinotecan che si era somministrata negli ultimi cicli del precedente trattamento a base di irinotecan. Non si deve somministrare l'irinotecan prima che sia trascorsa 1 ora dal termine dell'infusione del cetuximab.

Per la posologia ed il metodo di somministrazione del bevacizumab, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del bevacizumab.

### **Regolazione della dose:**

L'irinotecan si deve somministrare dopo appropriata riduzione di tutti gli eventi avversi al grado 0 o 1 secondo la classificazione NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria = Comuni criteri di tossicità dell'Istituto Oncologico Nazionale) e quando la diarrea legata al trattamento si sia completamente risolta.

All'inizio della successiva infusione del trattamento, la dose di IRINOTECAN CRINOS, e quella di 5-FU quando applicabile, si devono ridurre in base al grado più alto (il peggiore) di eventi avversi osservato nell'infusione precedente. Si deve posporre il trattamento di 1 o 2 settimane in modo da consentire la remissione di tutti gli eventi avversi legati al trattamento.

Si deve effettuare una riduzione della dose del 15-20% dell'irinotecan cloridrato triidrato e/o del 5-FU quando applicabile con i seguenti eventi avversi:

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

Si devono seguire le raccomandazioni per le modifiche della dose di cetuximab specificate sul foglio illustrativo di questo medicinale quando questo farmaco viene somministrato in associazione con irinotecan.

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del bevacizumab se vengono effettuate modifiche del dosaggio di bevacizumab quando questo farmaco viene somministrato in associazione con Irinotecan/5-FU/FA.

### **Durata del trattamento:**

Il trattamento con irinotecan si deve continuare fino a quando non si osserva un'oggettiva progressione della malattia o una tossicità inaccettabile.

### **Popolazioni speciali:**

#### Pazienti con ridotta funzionalità epatica:

In monoterapia: la dose iniziale di IRINOTECAN CRINOS viene stabilita in base ai livelli ematici di bilirubina (fino a 3 volte il limite superiore del normale range (ULN)) nei pazienti con grado di performance 2. In questi pazienti con iperbilirubinemia e tempo di protrombina superiore al 50%, la clearance dell'irinotecan è minore (vedere paragrafo 5.2) e conseguentemente il rischio di emotossicità è più elevato. Pertanto, in questa popolazione di pazienti, si deve effettuare un monitoraggio settimanale completo dei valori ematici.

- Nei pazienti con bilirubina 1,5 volte > ULN, il dosaggio raccomandato di irinotecan cloridrato triidrato è 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Nei pazienti con bilirubina da 1,5 a 3 volte > ULN il dosaggio raccomandato di irinotecan cloridrato triidrato è 200 mg/m<sup>2</sup>
- I pazienti con bilirubina più di 3 volte > ULN non devono essere trattati con irinotecan (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.4).

Non sono disponibili dati relativi a pazienti con alterazione epatica trattati con irinotecan in associazione.

#### Pazienti con compromissione della funzionalità renale:

Non si raccomanda l'uso di irinotecan in pazienti con ridotta funzionalità renale, poiché non sono stati condotti studi in questo tipo di popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Pazienti anziani:

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici specifici sugli anziani. Comunque, la dose in questi pazienti deve essere scelta con attenzione, a causa della più alta frequenza di una diminuzione delle funzioni biologiche in questa popolazione. Questi pazienti richiedono pertanto una sorveglianza più intensa (vedere paragrafo 4.4).

#### Bambini

Irinotecan non deve essere somministrato ai bambini.

### **Metodo di somministrazione**

Irinotecan è citotossico; per informazioni sulla diluizione, e le speciali precauzioni da seguire per l'eliminazione del farmaco ed altri tipi di manipolazione vedere paragrafo 6.6. IRINOTECAN CRINOS non deve essere somministrato in bolo endovenoso o come infusione endovenosa per un periodo inferiore a 30 minuti o superiore ai 90 minuti.

### **Durata del trattamento**

Il trattamento con irinotecan si deve continuare fino a quando non si osserva un'oggettiva progressione della malattia o una tossicità inaccettabile.

### **4.3 Controindicazioni**

- Anamnesi di gravi reazioni di ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Malattia intestinale infiammatoria cronica e/o ostruzione intestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Bilirubina 3 volte > ULN (sopra il limite del normale range) (vedere paragrafo 4.4).
- Grave insufficienza del midollo osseo.
- Grado di performance > 2 secondo l'OMS.
- Uso concomitante dell'erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.5)

Per altre controindicazioni del cetuximab o del bevacizumab, fare riferimento al foglio illustrativo di questi medicinali.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'uso di irinotecan deve essere limitato ad unità specializzate nella somministrazione di chemioterapia citotossica e deve essere somministrato solo sotto la direzione di un medico qualificato per l'uso della chemioterapia antitumorale.

Data la natura e l'incidenza di eventi avversi, irinotecan deve essere prescritto nei seguenti casi solo quando i benefici previsti vengano considerati superiori ai possibili rischi terapeutici:

- in pazienti che presentano un fattore di rischio, in particolare quelli con un grado di performance = 2 secondo l'OMS.
- nei rarissimi casi in cui si ritenga probabile che i pazienti non rispetteranno le raccomandazioni relative alla gestione degli eventi avversi (necessità di un immediato e prolungato trattamento contro la diarrea associato ad un'elevata assunzione di liquidi alla comparsa di diarrea ritardata). Per questi pazienti si raccomanda uno stretto controllo ospedaliero.

Quando si utilizza irinotecan in monoterapia, lo si prescrive solitamente con una posologia che ne prevede l'infusione ogni 3 settimane. Tuttavia, può essere presa in considerazione un'infusione settimanale (vedere paragrafo 5) nei pazienti che hanno bisogno di un follow-up più ravvicinato o che sono particolarmente a rischio di grave neutropenia.

#### **Diarrea ritardata**

I pazienti devono essere consapevoli del rischio di diarrea ritardata, che compare cioè a distanza di più di 24 ore dalla somministrazione di irinotecan ed in un momento qualsiasi prima del ciclo successivo. In monoterapia, il tempo medio di comparsa delle prime feci liquide risultava essere il quinto giorno dopo l'infusione di irinotecan. I pazienti devono informare immediatamente il medico della sua comparsa in modo da iniziare tempestivamente la terapia appropriata.

I pazienti con un rischio più elevato di sviluppare diarrea sono quelli che sono stati sottoposti in precedenza ad una radioterapia pelvica/addominale, quelli con una iperleucocitosi basale, quelli con un grado di performance WHO  $\geq 2$  e le donne. Se non viene propriamente trattata, la diarrea può comportare pericolo di morte, soprattutto se i pazienti hanno una neutropenia concomitante.

Non appena compaiono le prime feci liquide, il paziente deve iniziare a bere grandi quantità di bevande che contengono elettroliti e deve iniziare immediatamente un'appropriata terapia contro la diarrea. Questo trattamento antidiarroico deve essere prescritto dal reparto dove è stato somministrato l'irinotecan. Dopo essere stato dimesso dall'ospedale, i pazienti devono procurarsi i medicinali che sono stati loro prescritti, in modo da potere trattare la diarrea non appena questa compare. Inoltre, devono informare il medico o il reparto che somministra l'irinotecan quando e se la diarrea compare.

Il trattamento antidiarroico attualmente raccomandato consiste in alte dosi di loperamide (4 mg per la prima assunzione e poi 2 mg ogni 2 ore). Questa terapia deve continuare per 12 ore dopo le ultime feci liquide e non deve essere modificata. In nessun caso si deve somministrare loperamide per più di 48 ore consecutive a queste dosi, a causa del rischio di ileo paralitico, e non per meno di 12 ore.

Oltre al trattamento antidiarroico si deve somministrare un antibiotico a ampio spettro profilattico, quando la diarrea è associata a grave neutropenia (conta dei neutrofili < 500 cellule/mm<sup>3</sup>).

Oltre al trattamento antibiotico, è raccomandato il ricovero ospedaliero per il trattamento della diarrea nei seguenti casi:

- Diarrea associata a febbre,
- Grave diarrea (che richiede idratazione endovenosa),
- Diarrea che continua per più di 48 ore dopo l'inizio della terapia con loperamide ad alte dosi.

Non si deve somministrare loperamide come terapia profilattica, anche in pazienti che hanno avuto diarrea ritardata nei cicli precedenti.

Nei pazienti che hanno avuto grave diarrea, si raccomanda di ridurre la dose nei cicli successivi (vedere paragrafo 4.2).

### **Ematologia**

Si raccomanda un monitoraggio settimanale completo dei valori ematici durante il trattamento con irinotecan. I pazienti devono essere a conoscenza del rischio di neutropenia e dell'importanza della febbre. La neutropenia febbrile (temperatura >38°C e conta dei neutrofili ≤ 1000 cellule/mm<sup>3</sup>) deve essere trattata con urgenza in ospedale con antibiotici endovenosi a largo spettro.

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

Nei pazienti con grave diarrea esiste un maggior rischio di infezioni e tossicità ematologica. In tali pazienti si deve eseguire un esame emocromocitometrico.

### **Compromissione della funzionalità epatica**

Si devono eseguire i test della funzionalità epatica al basale e prima di ciascun ciclo.

Si deve effettuare il monitoraggio settimanale di tutti i valori ematici nei pazienti con bilirubina da 1,5 a 3 volte > ULN, a causa della ridotta clearance dell'irinotecan (vedere paragrafo 5.2) ed un conseguente rischio più elevato di emotossicità. Non si deve somministrare irinotecan a pazienti con bilirubina 3 volte > ULN (vedere paragrafo 4.3).

### **Nausea e vomito**

Si raccomanda un trattamento profilattico con antiemetici prima di ciascun trattamento con irinotecan. Nausea e vomito sono stati segnalati di frequente. I pazienti con vomito associato a diarrea ritardata devono essere ricoverati al più presto per il trattamento.

### **Sindrome colinergica acuta**

In caso di comparsa di sindrome colinergica acuta (definita come diarrea precoce e vari altri segni e sintomi quali sudorazione, crampi addominali, miosi e salivazione), si deve somministrare atropina solfato (0,25 mg per via sottocutanea) tranne quando clinicamente controindicato (vedere paragrafo 4.8). Cautela va prestata in pazienti con asma. Nei pazienti con sindrome colinergica acuta e grave, si raccomanda l'uso profilattico di atropina solfato con le successive dosi di irinotecan.

### **Disturbi respiratori**

La polmonite interstiziale che si presenta sotto forma di infiltrati polmonari è poco comune durante la terapia con irinotecan. La polmonite interstiziale può essere mortale. I fattori di rischio che si possono associare allo sviluppo di polmonite interstiziale comprendono l'uso di farmaci pneumotossici, la radioterapia e i fattori di crescita cellulari. I pazienti con fattori di rischio devono essere tenuti sotto stretto controllo per i sintomi respiratori prima e durante la terapia con irinotecan.

### **Stravaso**

Poiché irinotecan non è un vescicante noto, si deve prestare attenzione ad evitare lo stravaso e il sito di infusione deve essere monitorato per segni di infiammazione. Se si verifica stravaso si raccomanda di spurgare il sito di iniezione e di applicare del ghiaccio.

### **Pazienti anziani**

Considerata la maggiore frequenza della riduzione delle funzioni biologiche dei pazienti anziani, in particolare la funzionalità epatica, in questa popolazione la dose di irinotecan deve essere scelta con grande cautela (vedere paragrafo 4.2).

### **Inflammatione cronica dell'intestino e/o ostruzione intestinale**

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

### **Pazienti con compromissione della funzionalità renale**

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

### **Patologie cardiache**

Eventi di ischemia del miocardio sono stati osservati dopo la terapia con irinotecan prevalentemente in pazienti con sottostante malattia cardiaca, altri fattori di rischio per la malattia cardiaca, o precedente chemioterapia citotossica (vedere paragrafo 4.8).

Di conseguenza, i pazienti con fattori di rischio noti devono essere attentamente monitorati, e bisogna intraprendere azioni per cercare di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad esempio il fumo, l'ipertensione e l'iperlipidemia)

### **Effetti immunosoppressori/aumento della suscettibilità alle infezioni**

La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici incluso irinotecan può provocare infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti trattati con irinotecan. Possono essere somministrati vaccini uccisi o inattivati, tuttavia, la risposta a tali vaccini può essere ridotta.

### **Altri**

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

Durante la terapia e per almeno tre mesi dopo la cessazione della stessa, si devono prendere misure anticoncezionali (vedere paragrafo 4.6).

La concomitante somministrazione di irinotecan e di un forte inibitore (per es. ketoconazolo) o un induttore (per es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, erba di San Giovanni) di CYP3A4 può alterare il metabolismo dell'irinotecan e deve pertanto essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

IRINOTECAN CRINOS contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non si può escludere un'interazione fra irinotecan e bloccanti neuromuscolari. Dato che l'irinotecan possiede un'attività anticolinesterasica, i farmaci anticolinesterasici possono prolungare gli effetti di blocco neuromuscolare del suxametonio, ed il blocco neuromuscolare dei farmaci non depolarizzanti può venire contrastato.

Diversi studi hanno dimostrato che la contemporanea somministrazione di farmaci anticonvulsivanti che inducono CYP3A (come la carbamazepina, il fenobarbitale o la fenitoina) comporta una ridotta esposizione all'irinotecan, all'SN-38 ed all'SN-38 glucuronconiugato e ridotti effetti farmacodinamici. Gli effetti di questi farmaci anticonvulsivanti si riflettevano in 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 glucuronconiugazione e l'aumento di escrezione biliare possono svolgere un ruolo nel ridurre l'esposizione all'irinotecan ed ai suoi metaboliti.

Uno studio ha dimostrato che la concomitante somministrazione di ketoconazolo portava ad una diminuzione dell'87% dell'AUC dell'APC ed un aumento del 109% dell'AUC dell'SN-38 rispetto all'irinotecan in monoterapia.

Una particolare attenzione deve essere prestata ai pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che notoriamente inibiscono (per es. il ketoconazolo) o inducono (per es. la rifampicina, la carbamazepina, il fenobarbitale o la fenitoina) il metabolismo del farmaco attraverso il citocromo P450 3A4. La somministrazione contemporanea di irinotecan e di un inibitore/induttore di questa via metabolica può alterare il metabolismo dell'irinotecan e si deve pertanto evitare (vedere paragrafo 4.4).

In un piccolo studio di farmacocinetica (n=5), nel quale venivano somministrati contemporaneamente irinotecan alla dose di 350 mg/m<sup>2</sup> ed erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) 900 mg, si è osservata una riduzione del 42% delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo dell'irinotecan SN-38.

L'erba di San Giovanni diminuisce i livelli plasmatici dell'SN-38. Pertanto, non si deve somministrare l'erba di San Giovanni in concomitanza con l'irinotecan (vedere paragrafo 4.3).

La contemporanea somministrazione di 5-fluorouracile/acido folinico in uno schema terapeutico di associazione non altera la farmacocinetica dell'irinotecan.

Atazanavir solfato. La co-somministrazione di atazanavir solfato, un inibitore di CYP3A4 e UGT1A1, ha il potenziale di aumentare l'esposizione sistemica a SN-38, il metabolita attivo di irinotecan. I medici dovrebbero tenerne conto quando questi farmaci vengono somministrati contemporaneamente.

#### *Interazioni comuni a tutti i citotossici:*

L'uso di anticoagulanti è comune a causa di un aumentato rischio di 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) a causa del loro basso indice terapeutico, dell'alta variabilità intra-individuale di trombogenicità del sangue e della possibilità di interazione tra gli anticoagulanti orali e la chemioterapia antitumorale.

#### *Uso concomitante controindicato*

- Vaccino contro la febbre gialla: rischio di fatale reazione generalizzata ai vaccini.

#### *Uso concomitante non raccomandato*

- Vaccini vivi attenuati (eccetto la febbre gialla): rischio di possibile malattia mortale sistemica (ad esempio infezioni). Il rischio è più alto nei pazienti già immunocompromessi a causa della malattia di base.

Usare un vaccino inattivato, quando questo esiste (poliomielite).

- Fenitoina: rischio di aggravamento delle crisi convulsive derivanti dalla diminuzione dell'assorbimento intestinale della fenitoina indotto da farmaco citotossico.

#### *Uso concomitante da prendere in considerazione*

- Ciclosporina, tacrolimus: eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione

Non vi sono evidenze che il profilo di sicurezza dell'irinotecan sia influenzato dal cetuximab o viceversa.

In uno studio (AVF2101g), le concentrazioni di irinotecan nei pazienti che ricevevano irinotecan/5-FU/FA in bolo (125 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup> di 5-FU e 20 mg/m<sup>2</sup> di leucovorina somministrati in cicli ripetuti di 6 settimane, comprendente un trattamento settimanale di 4 settimane, seguito da 2 settimane di interruzione) e quelli che ricevevano irinotecan/5-FU/FA in associazione con bevacizumab erano simili. Le concentrazioni plasmatiche di SN-38, il metabolita attivo dell'irinotecan, sono state analizzate in una sottopopolazione di pazienti (circa 30 per braccio di trattamento). Tali concentrazioni erano mediamente più alte del 33% nei pazienti che ricevevano irinotecan/5-FU/FA in bolo in associazione con bevacizumab rispetto a quelle osservate nei pazienti che ricevevano irinotecan/5-FU/FA in bolo da solo. In considerazione dell'alta variabilità inter-pazienti e al limitato numero di campioni, non è noto se l'aumento dei livelli di SN-38 osservato sia dovuto al bevacizumab. Vi è stato un lieve aumento di 3/4 gradi di due eventi avversi nel braccio ricevente bevacizumab: diarrea e leucopenia. Sono state segnalate più riduzioni di dose di irinotecan per i pazienti che ricevevano irinotecan/5-FU/FA in associazione con bevacizumab.

Per i pazienti che sviluppano grave diarrea, leucopenia, o neutropenia con l'associazione di bevacizumab ed irinotecan si devono effettuare modifiche della dose come specificato nel paragrafo 4.2.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza:**

Non ci sono informazioni sull'uso di irinotecan in donne in gravidanza. Irinotecan è risultato essere embriotossico, fetotossico e teratogenico negli animali (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati di studi su animali e sul meccanismo d'azione di irinotecan, questa sostanza non deve essere usata durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre, se non strettamente necessario. I vantaggi del trattamento devono essere valutati rispetto al possibile rischio per il feto in ogni singolo caso.

Le donne in età fertile e gli uomini devono usare un contraccettivo efficace durante e fino al 3 mese dopo il trattamento per evitare un'eventuale gravidanza, e di avvertire immediatamente il medico qualora restassero comunque gravide (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.4).

### **Fertilità**

Non ci sono dati sull'effetto di irinotecan sulla fertilità nell'uomo. Negli animali sono stati osservati effetti negativi di irinotecan sulla fertilità della prole (vedere paragrafo 5.3).

Le donne in età fertile e gli uomini devono usare un contraccettivo efficace durante e fino al 3 mese dopo il trattamento.

#### **Allattamento:**

Non è noto se l'irinotecan viene escreto anche nel latte materno. <sup>14</sup>C-irinotecan viene escreto nel latte materno di ratti in allattamento. Di conseguenza, in considerazione delle possibili reazioni avverse nei neonati allattati al seno, l'allattamento al seno è controindicato durante il trattamento con irinotecan (vedere paragrafo 4.3).

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

Si devono avvertire i pazienti della possibile comparsa di capogiri o disturbi della vista nelle 24 ore successive alla somministrazione di irinotecan, e li si deve consigliare di non guidare né utilizzare macchinari qualora questi sintomi dovessero comparire.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati specificati nel presente paragrafo riguardano l'irinotecan. Non vi sono evidenze che il profilo di sicurezza dell'irinotecan sia influenzato dal cetuximab o viceversa. In associazione con il cetuximab, ulteriori effetti indesiderati segnalati sono quelli previsti con l'uso del cetuximab (come l'eruzione acneiforme 88%). Fare quindi riferimento alle informazioni relative a cetuximab.

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

Sono stati usati i seguenti parametri di frequenza:

Molto comune (≥ 1/10)

Comune (≥ 1/100 a <1/10)

Non comune (≥ 1/1.000 a <1/100)

Raro (≥ 1/10.000 a <1/1.000)

Molto raro (< 1/10.000)

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse considerate come possibilmente o probabilmente collegate alla somministrazione di irinotecan sono state segnalate da 765 pazienti trattati con la dose raccomandata di 350 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia, e da 145 pazienti trattati con irinotecan in terapia di associazione con 5-FU/FA con lo schema posologico bisettimanale alla dose raccomandata di 180 mg/m<sup>2</sup>.

#### **Patologie gastrointestinali**

##### ***Diarrea ritardata***

La diarrea (che compare a distanza di più di 24 ore dalla somministrazione del farmaco) è un evento tossico dose-limitante associato al trattamento con irinotecan.

##### In monoterapia:

Molto comune: è stata osservata grave diarrea nel 20% dei pazienti che seguono le raccomandazioni per il trattamento della diarrea. Dei cicli valutabili, il 14% presentava diarrea grave. Il tempo medio di comparsa delle prime feci liquide era il quinto giorno dopo l'infusione dell'irinotecan.

##### Terapia di associazione:

Molto comune: è stata osservata grave diarrea nel 13.1% dei pazienti che seguono le raccomandazioni per il trattamento della diarrea. Dei cicli valutabili, il 3.9% presentava diarrea grave.

Non comune: sono stati segnalati casi di colite pseudomembranosa, di cui uno è stato documentato a livello batteriologico (*Clostridium difficile*).

##### ***Nausea e vomito***

##### In monoterapia:

Molto comune: nausea e vomito erano gravi nel 10% circa dei pazienti trattati con antiemetici.

##### Terapia di associazione:

Comune: è stata osservata un'incidenza più bassa di grave nausea e vomito (2,1% e 2,8% dei pazienti, rispettivamente).

### **Disidratazione**

Comune: episodi di disidratazione associata a diarrea e/o vomito.

Non comune: sono stati osservati casi di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardiocircolatoria in pazienti che hanno avuto episodi di disidratazione associata a diarrea e/o vomito.

### **Altre patologie gastrointestinali**

Comune: è stata osservata costipazione legata all'irinotecan e/o al loperamide con le seguenti percentuali:

- in monoterapia: meno del 10% dei pazienti
- in terapia di associazione: il 3.4% dei pazienti

Non comune: ostruzione intestinale o dell'ileo, emorragia gastrointestinale

Raro: colite, inclusa la tiflite, colite ischemica e colite ulcerosa e perforazione intestinale.

Altri effetti lievi includono anoressia, dolore addominale e mucosite. Casi di pancreatite sintomatica o asintomatica sono stati associati alla terapia con irinotecan.

### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

La neutropenia è un effetto tossico dose-limitante, reversibile e non cumulativo. In media il numero minimo di neutrofili veniva registrato a 8 giorni sia che il farmaco venisse usato in monoterapia che in terapia di associazione.

#### In monoterapia:

Molto comune: è stata osservata neutropenia nel 78,7% dei pazienti, in forma grave (conta dei neutrofili <500 cellule/mm<sup>3</sup>) nel 22,6% dei pazienti. Dei cicli valutabili, il 18% aveva una conta dei neutrofili inferiore a 1000 cellule/mm<sup>3</sup>, incluso un 7,6% con conta dei neutrofili <500 cellule/mm<sup>3</sup>. La remissione completa è stata in genere raggiunta il giorno 22.

Comune: febbre associata a grave neutropenia è stata segnalata nel 6,2% dei pazienti e nell'1,7% dei cicli.

Si sono verificati episodi infettivi nel 10,3% circa dei pazienti (2,5% dei cicli), che erano associati a grave neutropenia nel 5,3% dei pazienti circa (1,1% dei cicli) e che hanno portato al decesso in 2 casi.

È stata segnalata anemia nel 58,7% circa dei pazienti (8% con emoglobina <8 g/dl e 0,9% con emoglobina <6,5 g/dl).

È stata osservata trombocitopenia (< 100.000 cellule/mm<sup>3</sup>) nel 7,4% dei pazienti e nell'1,8% dei cicli, con 0,9% con conte piastriniche ≤ 50.000 cellule/mm<sup>3</sup> e 0,2% dei cicli.

Quasi tutti i pazienti hanno mostrato remissione il giorno 22.

#### Terapia di associazione:

Molto comune: è stata osservata neutropenia nel 82,5% dei pazienti, in forma grave (conta dei neutrofili <500 cellule/mm<sup>3</sup>) nel 9,8% dei pazienti.

Dei cicli valutabili, il 67,3% aveva una conta dei neutrofili ≤ 1000 cellule/mm<sup>3</sup>, incluso un 2,7% con conta dei neutrofili < 500 cellule/mm<sup>3</sup>. La remissione completa è stata in genere raggiunta in 7-8 giorni.

Comune: febbre associata a grave neutropenia è stata segnalata nel 3,4% dei pazienti e nello 0,9% dei cicli.

Si sono verificati episodi infettivi in circa il 2% dei pazienti (0,5% dei cicli), che in circa il 2,1 dei pazienti (0,5% dei cicli) sono stati associati a grave neutropenia, con conseguente morte in 1 caso.

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

È stata osservata trombocitopenia (<100.000 cellule/mm<sup>3</sup>) nel 32,6% dei pazienti e nel 21,8% dei cicli. Non è stato osservato alcun caso di trombocitopenia grave (<50.000 cellule/mm<sup>3</sup>).

È stato segnalato un caso di trombocitopenia periferica con anticorpi antiplastrinici nell'esperienza post-marketing.

### **Infezioni e infestazioni**

Non comune: sono state osservate insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardiocircolatoria in pazienti che hanno avuto sepsi.

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

#### **Sindrome colinergica acuta**

Comune: è stata osservata grave sindrome colinergica acuta nel 9% dei pazienti trattati in monoterapia e nell'1,4% dei pazienti trattati in terapia di associazione. I sintomi principali erano diarrea precoce e svariati altri sintomi quali dolore addominale, congiuntivite, rinite, ipotensione, vasodilatazione, sudorazione, brividi, malessere, capogiri, disturbi della vista, miosi ed aumento della salivazione che comparivano durante o entro le 24 ore successive all'infusione di irinotecan. Questi sintomi scompaiono in seguito a somministrazione di atropina (vedere paragrafo 4.4).

L'astenia era grave in meno del 10% dei pazienti trattati in monoterapia e nel 6,2% dei pazienti trattati in terapia di associazione. Non è stato stabilito un chiaro rapporto causale con l'irinotecan. È comparsa febbre in assenza di infezione e di grave neutropenia concomitante nel 12% dei pazienti trattati in monoterapia e nel 6,2% dei pazienti trattati in terapia di associazione.

Non comune: sono state segnalate lievi reazioni in sede di infusione.

#### **Patologie cardiache**

Raro: ipertensione durante o dopo l'infusione.

#### **Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche**

Non comune: polmonite interstiziale che si presenta sotto forma di infiltrati polmonari. Sono stati segnalati effetti precoci come la dispnea (vedere paragrafo 4.4).

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Molto comune: alopecia reversibile.

Non comune: lievi reazioni cutanee.

#### **Disturbi del sistema immunitario**

Non comune: lievi reazioni allergiche

Raro: reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

#### **Patologie dell'apparato muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo**

Raro: sono stati segnalati effetti precoci quali contrazioni o crampi muscolari e parestesia.

#### **Esami diagnostici**

Comune: in monoterapia, sono stati osservati aumenti transitori e da lievi a moderati dei livelli sierici di transaminasi, fosfatasi alcalina o bilirubina nel 9,2%, 8,1% e 1,8% dei pazienti, rispettivamente, in assenza di metastasi epatiche progressive. Aumenti transitori e da lievi a moderati dei livelli sierici di creatinina sono stati osservati nel 7,3% dei pazienti.

Molto comune: nella terapia di associazione sono stati osservati livelli sierici transitori (grado 1 e 2) di SGPT, SGOT, fosfatasi alcalina o bilirubina nel 15%, 11%, 11% e 10% dei pazienti, rispettivamente, in assenza di metastasi epatiche progressive. Livelli sierici transitori di grado 3 sono stati osservati nello 0%, 0%, 0% e 1% dei pazienti, rispettivamente. Non è stato osservato nessun grado 4.

Molto raro: aumenti di amilasi e/o lipasi.

Raro: ipocalemia e iponatriemia, legate per lo più a diarrea e vomito.

#### **Patologie del sistema nervoso**

Molto raro: transitori disturbi del linguaggio associati all'infusione di irinotecan.

#### **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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)".

#### **4.9 Sovradosaggio**

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio a dosi approssimativamente doppie della dose terapeutica raccomandata, che possono essere mortali. Le reazioni avverse più significative segnalate sono state grave neutropenia e grave diarrea. Non esiste nessun antidoto noto per l'irinotecan. Si deve prestare la massima assistenza di sostegno per impedire la disidratazione conseguente alla diarrea e trattare eventuali complicanze di natura infettiva.

### **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, Codice ATC: L01XX19

#### **Dati sperimentali**

L'irinotecan è un derivato semisintetico della camptotecina. È un agente antineoplastico che agisce come inibitore specifico della topoisomerasi I del DNA. Viene metabolizzato dalla carbossilesterasi nella maggior parte dei tessuti a SN-38, che è stato riscontrato più attivo dell'irinotecan nella topoisomerasi I purificata e più citotossico dell'irinotecan nei confronti di diverse linee cellulari tumorali umane e murine. L'inibizione della topoisomerasi I del DNA da parte dell'irinotecan o dell'SN-38 induce lesioni del DNA a filamento singolo che bloccano la forcella di replicazione del DNA e sono responsabili della citotossicità. Si è riscontrato che tale attività citotossica è tempo-dipendente e specifica della fase S.

*In vitro*, è stato dimostrato che l'irinotecan e l'SN-38 non sono riconosciuti in modo significativo dalla glicoproteina-p MDR, e mostrano attività citotossiche contro le linee cellulari resistenti alla doxorubicina e alla vinblastina.

Inoltre, l'irinotecan presenta un'ampia attività antitumorale *in vivo* contro modelli tumorali murini (adenocarcinoma duttale pancreatico P03, adenocarcinoma mammario MA16/C, adenocarcinoma del colon C38 e C51) e contro eterotraspianti umani (adenocarcinoma del colon Co-4, adenocarcinoma mammario Mx-1, adenocarcinomi gastrici ST-15 e SC-16). L'irinotecan è attivo anche contro tumori che esprimono la glicoproteina-p MDR (leucemia P388 resistente alla vincristina ed alla doxorubicina).

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

### **Dati clinici**

#### In monoterapia:

Sono stati eseguiti studi clinici in fase II/III in più di 980 pazienti con schema posologico di infusione ogni 3 settimane con tumore del colon-retto metastatico, che non avevano risposto ad un pregresso trattamento con 5-FU. L'efficacia dell'irinotecan è stata valutata in 765 pazienti con progressione documentata che stavano assumendo 5-FU all'entrata nello studio.

**Tabella 1:**

	Fase III			
	Irinotecan vs. assistenza di sostegno		Irinotecan vs. 5-FU	
	<i>Irinotecan cloridrato triidrato</i> n=183	<i>Assistenza di sostegno</i> n=90	<i>Irinotecan cloridrato triidrato</i> n=127	5-FU n=129
Sopravvivenza senza progressione a 6 mesi (%)	NA	NA	33,5* (p=0,03)	26.7
Sopravvivenza a 12 mesi (%)	36.2* (p=0,0001)	13.8	44.8* (p=0.0351)	32.4
Sopravvivenza media (mesi)	9.2* (p=0.0001)	6.5	10,8* (p=0.0351)	8.5

NA: Non applicabile

\* : Differenza statisticamente significativa

Negli studi in fase II, eseguiti su 455 pazienti che assumevano il farmaco ogni 3 settimane, la sopravvivenza senza progressione a 6 mesi è stata del 30% e la sopravvivenza media di 9 mesi. Il tempo medio trascorso prima della progressione della malattia è stato di 18 settimane.

Inoltre, sono stati eseguiti studi non comparativi in fase II su 304 pazienti che assumevano il farmaco con uno schema posologico settimanale alla dose di 125 mg/m<sup>2</sup> somministrati per infusione endovenosa per 90 minuti per 4 settimane consecutive seguite da 2 settimane di riposo. In questi studi, il tempo medio trascorso prima della progressione della malattia è stato di 17 settimane e la sopravvivenza media è stata di 10 mesi. Un profilo di sicurezza simile è stato osservato nello schema posologico settimanale seguito da 193 pazienti con una dose iniziale di 125 mg/m<sup>2</sup>, rispetto allo schema posologico di infusione ogni 3 settimane. Il tempo medio trascorso fino alla comparsa delle prime feci liquide è stato di 11 giorni.

#### Terapia di associazione:

È stato eseguito uno studio in fase III in 385 pazienti con tumore metastatico del colon-retto non trattati in precedenza con uno schema posologico bisettimanale (vedere paragrafo 4.2) o con uno settimanale. Nel gruppo che assumeva il farmaco ogni 2 settimane, il giorno 1, è stato somministrato irinotecan cloridrato triidrato alla dose di 180 mg/m<sup>2</sup> ogni 2 settimane, seguito da un'infusione di acido folinico (200 mg/m<sup>2</sup> mediante infusione endovenosa della durata di 2 ore) e di 5-fluorouracile (400 mg/m<sup>2</sup> sotto forma di bolo

endovenoso, seguito da infusione endovenosa di 600 mg/m<sup>2</sup> per un periodo di 22 ore). Il giorno 2, l'acido folinico ed il 5-fluorouracile sono stati somministrati con la medesima posologia e le stesse dosi. Nello schema settimanale, è stato somministrato irinotecan cloridrato triidrato alla dose di 80 mg/m<sup>2</sup>, seguito da un'infusione di acido folinico (500 mg/m<sup>2</sup> mediante infusione endovenosa della durata di 2 ore) e successivamente 5-fluorouracile (2300 mg/m<sup>2</sup> mediante infusione endovenosa della durata di 24 ore) per 6 settimane.

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

	Trattamenti di associazione (n=198)		Schema settimanale (n=50)		Schema bisettimanale (n=148)	
	Irinotecan cloridrato triidrato + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan cloridrato triidrato + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan cloridrato triidrato + 5-FU/FA	5-FU/FA
Percentuale di risposte (%)	40.8 *	23.1 *	51.2 *	28.6 *	37.5 *	21.6 *
Valore p	p < 0.001		p=0.045		p=0.005	
Tempo medio fino alla progressione (mesi)	6.7	4.4	7.2	6.5	6.5	3.7
Valore p	p < 0.001		NS		p=0.001	
Durata media della risposta (mesi)	9.3	8.8	8.9	6.7	9.3	9.5
Valore p	NS		p=0.043		NS	
Durata media della risposta ed alla stabilizzazione (mesi)	8.6	6.2	8.3	6.7	8.5	5.6
Valore p	p < 0.001		NS		p=0.003	
Tempo medio fino al fallimento del trattamento (mesi)	5.3	3.8	5.4	5.0	5.1	3.0
Valore p	p=0.0014		NS		p < 0.001	
Sopravvivenza media (mesi)	16.8	14.0	19.2	14.1	15.6	13.0
Valore p	p=0.028		NS		p=0.041	

#### Tabella 2:

5-FU : 5-fluorouracile, FA : Acido folinico, NS : Non significativo

\*: Secondo protocollo dell'analisi di popolazione

Nello schema posologico settimanale, l'incidenza di diarrea grave è stata del 44,4% nei pazienti trattati con irinotecan in associazione con 5-FU/FA e del 25,6% nei pazienti trattati con 5-FU/FA soltanto. L'incidenza di grave neutropenia (conta dei neutrofili <500 cellule/mm<sup>3</sup>) è stata del 5,8% nei pazienti trattati con irinotecan in associazione con 5-FU/FA e del 2,4% nei pazienti trattati con 5-FU/FA soltanto.

Inoltre il tempo medio trascorso fino al definitivo deterioramento del grado di performance era significativamente più lungo nel gruppo che assumeva irinotecan in associazione che nel gruppo trattato con 5-FU/FA soltanto (p=0,046).

In questa fase III dello studio è stata valutata la qualità della vita mediante il questionario EORTC QLQ-C30. Il tempo trascorso fino al deterioramento definitivo era costantemente più lungo nei gruppi trattati con irinotecan. L'evoluzione dello Stato di Salute Generale/Qualità della Vita era leggermente migliore, benché non significativo, nel gruppo che prevedeva l'associazione di irinotecan, a dimostrazione che si può raggiungere l'efficacia dell'irinotecan in associazione senza influire sulla qualità della vita.

In associazione con cetuximab:

L'efficacia dell'associazione di cetuximab ed irinotecan è stata valutata in due studi clinici. Il trattamento di associazione è stato somministrato ad un totale di 356 pazienti con tumore del colon-retto metastatico che esprimeva EGFR, i quali avevano di recente seguito senza successo una terapia citotossica con irinotecan e che avevano un grado minimo di performance secondo Karnofsky di 60, ma la maggioranza dei quali aveva un grado di performance secondo Karnofsky ≥ 80.

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

IMCL CP02-9923: questo studio in aperto a braccio singolo ha studiato la terapia di associazione in 138 pazienti.

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

**Tabella 3:**

Studio	N	ORR		DCR		PFS (mesi)		OS (mesi)	
		n (%)	95% Intervallo di confidenza	n (%)	95% Intervallo di confidenza	Media	95% Intervallo di confidenza	Media	95% Intervallo di Confidenza
<b>Cetuximab + irinotecan</b>									
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
<b>Cetuximab</b>									
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 = Tasso di controllo della malattia (pazienti con risposta completa, risposta parziale o malattia stabile per almeno 6 settimane), ORR = Tasso di risposta oggettiva (pazienti con risposta completa o risposta parziale), OS = tempo di sopravvivenza globale, PFS = sopravvivenza senza progressione della malattia

L'efficacia dell'associazione di cetuximab ed irinotecan è risultata superiore a quella del cetuximab in monoterapia, in termini di tasso di risposta oggettiva (ORR), tasso di controllo della malattia (DCR) e sopravvivenza senza progressione della malattia (PFS). Nello studio randomizzato, non è stato dimostrato nessun effetto sulla sopravvivenza globale (rapporto di probabilità 0,91, p = 0,48).

In associazione con bevacizumab:

Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato contro il principio attivo in fase III ha valutato il bevacizumab in associazione con irinotecan /5-FU/FA come trattamento di prima linea per il carcinoma metastatico del colon o del retto (Studio AVF2107g). L'aggiunta del bevacizumab all'associazione di irinotecan /5-FU/FA ha portato ad un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale. Il beneficio clinico, misurato sulla base della sopravvivenza globale, è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti pre-specificati, comprendenti quelli definiti per età, sesso, grado di performance, sede del tumore primario, numero di organi interessati e durata della malattia metastatica. Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo al bevacizumab. Nella seguente tabella vengono riassunti i risultati di efficacia dello Studio AVF2107g.

**Tabella 4**

	AVF2107g	
	Braccio 1 IRINOTECAN CRINOS/5-FU/FA + Placebo	Braccio 2 IRINOTECAN CRINOS/5-FU/FA + Avastin <sup>a</sup>
Numero dei pazienti	411	402
Sopravvivenza complessiva		
Tempo medio (mesi)	15.6	20.3

Intervallo di confidenza 95%	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
Rapporto di probabilità <sup>b</sup>		0.660
Valore p		0.00004
Sopravvivenza senza progressione della malattia		
Tempo medio (mesi)	6.2	10.6
Rapporto di probabilità		0.54
Valore p		<0.0001
Tasso di risposta globale		
Percentuale (%)	34.8	44.8
95% CI	30.2 – 39.6	39.9 – 49.8
Valore p		0.0036
Durata della risposta		
Tempo medio (mesi)	7.1	10.4
Percentile 25–75 (mesi)	4.7 – 11.8	6.7 – 15.0

<sup>a</sup> 5 mg/kg ogni 2 settimane

<sup>b</sup> relativo al braccio di controllo

### **Dati farmacocinetici/farmacodinamici**

L'intensità degli effetti tossici gravi riscontrati con l'uso di irinotecan (come la leucopenia e la diarrea) è legata all'esposizione (AUC) al farmaco progenitore ed al suo metabolita SN-38. Sono state osservate significative correlazioni fra la tossicità ematologica (diminuzione dei globuli bianchi e dei neutrofili al nadir) o l'intensità della diarrea ed i valori di AUC sia dell'irinotecan sia del metabolita SN-38 in monoterapia.

### **Pazienti con ridotta attività UGT1A1**

La glucuronidazione è una via metabolica per inattivare il metabolita attivo irinotecano SN-38 nel glucuronato inattivo SN-38 (SN-38G) tramite l'enzima uridina difosfato-glucuronosil transferasi 1A1 (UGT1A1). L'attività dell'UGT1A1 è ridotta nei soggetti con polimorfismo UGT1A1\*28 o carenza congenita di UGT1A1 (sindrome di Crigler-Najjar di tipo 1 e tipo 2). SN-38 viene metabolizzato nel glucuronato inattivo SN-38 (SM-38G) tramite UGT. I dati derivanti da una meta analisi indicano che i soggetti con una carenza congenita di UGT1A1 (sindrome di Crigler-Najjar di tipo 1 e tipo 2) oppure i soggetti omozigoti per l'allele UGT1A1\*28 (sindrome di Gilbert) hanno un aumentato rischio di sviluppare tossicità ematologica (di grado III-IV) dovuta a irinotecano quando somministrato in dosi da moderate a alte (> 150 mg/m<sup>2</sup>). La relazione tra il genotipo UGT1A1 e la comparsa di diarrea indotta da irinotecan non è chiara.

Irinotecan 20 mg/ml dovrà essere somministrato a pazienti omozigoti per il polimorfismo UGT1A1\*28 al dosaggio iniziale standard. Tuttavia, a causa della relazione tra il genotipo e la tossicità ematologica, è necessario che i soggetti omozigoti per UGT1A1\*28 siano strettamente monitorati per tossicità ematologica. In caso di comparsa di un'inaccettabile tossicità ematologica in corso di un trattamento precedente deve far prendere in considerazione l'impiego di una dose ridotta in questi pazienti. Non si conosce la precisa riduzione posologica da applicare in questa popolazione di pazienti e le successive modificazioni posologiche dovranno essere effettuate in base alla tolleranza individuale del paziente al trattamento.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

In uno studio in fase I su 60 pazienti che seguivano uno schema posologico di infusione endovenosa per 30 minuti di 100 - 750 mg/m<sup>2</sup> ogni tre settimane, l'irinotecan mostrava un profilo di eliminazione bifasico o trifasico. La clearance plasmatica media era di 15 l/h/m<sup>2</sup> ed il volume di distribuzione in stato stabile (V<sub>ss</sub>) era 157 L/m<sup>2</sup>. L'emivita plasmatica media della prima fase del modello trifasico era di 12 minuti, quello della seconda fase di 2,5 ore, e l'emivita della fase terminale era di 14,2 ore. L'SN-38 mostrava un profilo di eliminazione bifasico con un'emivita di eliminazione terminale media di 13,8 ore. Al termine dell'infusione, alla dose raccomandata di 350 mg/m<sup>2</sup>, le concentrazioni plasmatiche di picco medie di irinotecan e SN-38 erano 7,7 µg/ml e 56 ng/ml, rispettivamente, e i valori medi dell'area sottesa alla curva (AUC) erano 34

µg.h/ml e 451 ng.h/ml, rispettivamente. Si è in genere osservata un'ampia variabilità interindividuale dei parametri farmacocinetici per l'SN-38.

È stata eseguita un'analisi farmacocinetica di popolazione dell'irinotecan in 148 pazienti con tumore metastatico del colon-retto trattati con vari schemi posologici e a diverse dosi in studi di fase II. I parametri farmacocinetici stimati con un modello a tre scomparti sono risultati simili a quelli osservati negli studi in fase I. Tutti gli studi hanno dimostrato che l'esposizione all'irinotecan (CPT-11) ed all'SN-38 aumenta proporzionalmente all'aumento della dose somministrata di CPT-11; la loro farmacocinetica è indipendente dal numero dei cicli pregressi e dallo schema di somministrazione del farmaco.

*In vitro*, il legame alle proteine plasmatiche dell'irinotecan e dell'SN-38 era del 65% e del 95% circa, rispettivamente.

Gli studi sul metabolismo e l'equilibrio di massa col farmaco radiomarcato con <sup>14</sup>C hanno dimostrato che più del 50% di una dose di irinotecan somministrata per via endovenosa viene escreto come farmaco inalterato: il 33% nelle feci, prevalentemente per via biliare ed il 22% nell'urina.

Due vie metaboliche spiegano l'eliminazione di almeno il 12% della dose:

- Idrolisi attraverso la carbossilesterasi nel metabolita attivo SN-38. L'SN-38 viene eliminato essenzialmente mediante glucuroconiugazione e successivamente attraverso l'escrezione biliare e quella renale (meno dello 0,5% della dose di irinotecan). L'SN-38 glucuroconiugato viene in seguito probabilmente idrolizzato nell'intestino.
- Ossidazioni enzima-dipendenti del citocromo P450 3A che portano all'apertura dell'anello esterno della piperidina con la formazione di APC (derivato dell'acido aminopentanoico) e di NPC (derivato primario dell'ammina) (vedere paragrafo 4.5).

L'irinotecan inalterato è la maggiore entità che si trova nel plasma, seguito dall'APC, dal SN-38 glucuroconiugato e dall'SN-38. Solo quest'ultimo possiede una significativa attività citotossica.

La clearance dell'irinotecan è inferiore del 40% circa nei pazienti con bilirubinemia fra 1,5 e 3 volte l'ULN. In questi pazienti una dose di irinotecan di 200 mg/m<sup>2</sup> porta ad una esposizione al farmaco nel plasma paragonabile a quella osservata con 350 mg/m<sup>2</sup> in pazienti affetti da cancro con parametri epatici normali.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

È stato dimostrato *in vitro* nel test di aberrazione cromosomica sulle cellule CHO ed *in vivo* nel test del micronucleo eseguito sul topo che irinotecan e SN-38 sono mutageni.

Hanno tuttavia dimostrato di essere privi di qualsiasi potenziale mutageno nel test di Ames.

In ratti trattati una volta la settimana per 13 settimane alla dose massima di 150 mg/m<sup>2</sup> (che è meno della metà della dose umana raccomandata), non sono stati segnalati tumori legati al trattamento a 91 settimane di distanza del termine del trattamento.

Sono stati eseguiti studi di tossicità con dose singola e dosi ripetute di irinotecan su topi, ratti e cani. I principali effetti tossici sono stati osservati nel sistema ematopoietico ed in quello linfatico. Nei cani è stata segnalata diarrea ritardata associata ad atrofia e necrosi focale della mucosa intestinale. Nei cani è stata osservata anche alopecia.

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

#### Riproduzione

Irinotecan si è dimostrato teratogeno nei ratti e nei conigli a dosi inferiori alla dose terapeutica nell'uomo. Nei ratti, cuccioli nati da animali trattati con anomalie esterne hanno mostrato una riduzione della fertilità. Questo non è stato riscontrato in cuccioli morfologicamente normali. Nelle ratte gravide si è verificata una riduzione del peso placentare e nella prole una riduzione della viabilità fetale ed un aumento delle anomalie comportamentali.

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Sorbitolo E420

acido lattico

acido cloridrico e sodio idrossido E524 (per regolare il pH a 3.5)

Acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2. Incompatibilità

IRINOTECAN CRINOS non deve essere miscelato con altri farmaci, tranne quelli citati nel paragrafo 6.6.

### 6.3. Periodo di validità

Il periodo di validità per i flaconcini non aperti è pari a 2 anni.

#### **Per il prodotto diluito**

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore alla temperatura di 2-8°C e di 25°C. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale diluito deve essere utilizzato immediatamente a meno che la metodica di diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

#### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare i flaconcini di IRINOTECAN CRINOS concentrato per soluzione per infusione nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.  
Non congelare.

#### **6.5. Natura e contenuto della confezione**

*IRINOTECAN CRINOS 20 mg /ml flaconcini*

Flaconcini di vetro marrone di tipo 1 da 2 o 5 ml chiusi con tappi di gomma butilica grigia laminati con fluoro resina e cappuccio in alluminio con dischetto in polipropilene a sommità rovesciabile.

##### *Confezioni*

1 flaconcino da 2 ml

1 flaconcino da 5 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

##### *Manipolazione*

Come tutti gli agenti antineoplastici IRINOTECAN CRINOS deve essere maneggiato con cura. La diluizione del farmaco deve essere effettuata in condizioni asettiche in un'area specifica da personale addestrato. Devono essere prese tutte le precauzioni per evitare il contatto con cute e mucose.

##### *Istruzioni per la diluizione*

IRINOTECAN CRINOS concentrato per soluzione per infusione è destinato all'infusione endovenosa solo dopo essere stato diluito prima della somministrazione nei diluenti raccomandati: soluzione di cloruro di sodio per infusione allo 0,9% o soluzione di destrosio per infusione al 5%. Prelevare in condizioni asettiche la quantità richiesta di IRINOTECAN CRINOS concentrato per soluzione dal flaconcino per mezzo di una siringa calibrata ed iniettare in una sacca o flacone per infusione da 250 ml contenente una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% oppure una soluzione di destrosio allo 0,5%. L'infusione deve essere attentamente miscelata con rotazione manuale.

Se si nota un qualsiasi precipitato nei flaconcini o dopo la ricostituzione si deve scartare il medicinale seguendo le procedure standard per gli agenti citotossici.

Dopo la diluizione si otterrà una soluzione per infusione chiara, incolore o leggermente gialla.

Istruzioni per la protezione in fase di preparazione della soluzione per infusione di irinotecan

1. Si utilizzi una camera protettiva e si indossino guanti e camice di protezione. Se una camera protettiva non è disponibile si usino mascherina e occhiali.

2. I contenitori aperti, come flaconcini per iniezione e flaconi per infusione, come pure cannule usate, siringhe, cateteri, tubi ed i resti degli agenti citotossici devono essere considerati rifiuti pericolosi e devono essere smaltiti conformemente alle linee guida locali in materia di manipolazione dei RIFIUTI PERICOLOSI.

3. Seguire le seguenti istruzioni in caso di fuoriuscita del prodotto:

- si devono indossare indumenti protettivi
- il vetro rotto deve essere raccolto e posto nel contenitore per i RIFIUTI PERICOLOSI
- le superfici contaminate devono essere opportunamente ripulite con grandi quantità di acqua fredda
- le superfici ripulite devono poi essere perfettamente asciugate ed i materiali utilizzati a questo scopo devono essere smaltiti come RIFIUTI PERICOLOSI.

4. Nel caso in cui Irinotecan entri in contatto con la cute, la zona in questione deve essere sciacquata con abbondante acqua corrente e quindi lavata con acqua e sapone. In caso di contatto con le mucose lavare accuratamente l'area compromessa con acqua

In caso di malessere prenda contatto con il medico.

5. Nel caso in cui Irinotecan venisse a contatto con gli occhi, lavarli accuratamente con abbondante acqua. Contattare immediatamente un oftalmologo.

**Eliminazione:**

Tutti gli oggetti utilizzati per la preparazione, la somministrazione o che sono comunque venuti a contatto con l'irinotecan devono essere eliminati in base alle linee-guida locali relative alla manipolazione di composti citotossici.

**7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CRINOS S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

**8 NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Irinotecan Crinos 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino 2 ml AIC n. 039382015  
Irinotecan Crinos 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino 5 ml AIC n. 039382027

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12 Aprile 2010

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco