Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irinotecan Docpharma 20 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato contiene 20 mg di irinotecan cloridrato triidrato equivalenti a 17,33 mg/ml di irinotecan. Ciascun flaconcino da 2 ml o 5 ml di Irinotecan Docpharma contiene rispettivamente 40 mg o 100 mg di irinotecan cloridrato triidrato.

Eccipienti:
Sorbitolo E420 (45 mg/ml)
Sodio
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, incolore o leggermente verde-gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

- In associazione con 5-fluorouracile e acido folinico in pazienti senza precedente chemioterapia per malattina in stadio avanzato,
- In monoterapia in pazienti nei quali un trattamento convenzionale contenente 5-fluorouracile non ha avuto successo.

L'irinotecan in associazione con il cetuximab è indicato per il trattamento di pazienti con tumore metastatico del colon-retto esprimente il recettore per il fattore di crescita epidermica (EGFR), dopo il fallimento di una terapia citotossica comprendente l'irinotecan.
L'irinotecan in associazione con 5-fluorouracile, acido folinico e bevacizumab è indicato come trattamento di prima linea per i pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Da utilizzare solo in pazienti adulti. Dopo diluizione, Irinotecan Docpharma soluzione per infusione deve essere infuso in una vena centrale o periferica.

Posologia raccomandata

In monoterapia (per pazienti già trattati in precedenza)

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

La posologia raccomandata di irinotecan cloridrato triidrato è 350 mg/m^2 somministrati mediante infusione endovenosa della durata di 30-90 minuti ogni tre settimane (vedere "Metodo di somministrazione" e 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 (5FU) e acido folinico (FA) sono state valutate con lo schema di somministrazione seguente (vedere paragrafo 5.1): irinotecan più 5FU/FA per trattamento ogni 2 settimane.
La dose raccomandata di Irinotecan Docpharma è 180 mg/m^2 somministrati una volta ogni 2 settimane mediante 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 del cetuximab, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo a questo medicinale.
Normalmente viene utilizzata la stessa dose di irinotecan che era stata somministrata negli ultimi cicli del regime precedente che comprendeva l'irinotecan. L'irinotecan non deve essere somministrato prima che sia trascorsa 1 ora dal termine dell'infusione del cetuximab.
Per la posologia e il metodo di somministrazione del bevacizumab, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del bevacizumab.

Aggiustamenti della dose

Irinotecan Docpharma deve essere somministrato dopo una regressione adeguata di tutti gli effetti indesiderati entro i gradi 0 o 1 della scala NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) e quando la diarrea associata al trattamento si è completamente risolta.
All'inizio di un ciclo successivo di infusioni, la dose di Irinotecan Docpharma, e di 5FU ove applicabile, devono essere ridotte in base al grado peggiore degli effetti indesiderati osservato nell'infusione precedente. Il trattamento deve essere posticipato di 1 o 2 settimane, allo scopo di consentire la remissione degli effetti indesiderati associati al trattamento.
In presenza dei seguenti effetti indesiderati, si deve applicare una riduzione del 15-20% della dose di Irinotecan Docpharma e/o 5FU, quando applicabile:

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

Si devono seguire le raccomandazioni per le modifiche della dose del cetuximab somministrato in associazione con l'irinotecan in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questo medicinale.
Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del bevacizumab per le modifiche delle dosi di bevacizumab somministrato in associazione con Irinotecan/5FU/FA.

Popolazioni speciali

- **Pazienti con compromissione della funzione epatica**

In monoterapia: La dose iniziale di Irinotecan Docpharma deve essere stabilita in base ai livelli ematici di bilirubina (fino a 3 volte il limite superiore del normale intervallo (LSN) nei pazienti con grado di performance ≤2. In questi pazienti con iperbilirubinemia e tempo di protrombina superiore al 50%, la clearance dell'irinotecan risulta ridotta (vedere paragrafo 5.2) e conseguentemente il rischio di ematotossicità viene aumentato. Pertanto, in questa popolazione

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

di pazienti, si deve effettuare un monitoraggio settimanale dell'esame emocromocitometrico completo.

- In pazienti con valori di bilirubina fino ad 1,5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (LSN) la dose raccomandata di irinotecan cloridrato triidrato è 350 mg/m^2.
- In pazienti con valori di bilirubina compresi tra 1,5 e 3 volte il LSN, la dose raccomandata di irinotecan cloridrato triidrato è 200 mg/m^2.
- I pazienti con valori di bilirubina superiori a 3 volte il LSN non devono essere trattati con Irinotecan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

- **Pazienti con funzione renale compromessa**

L'irinotecan non è raccomandato in pazienti con funzione renale compromessa perchè non sono stati condotti studi in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

- **Anziani**

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

- **Bambini**

L'irinotecan non deve essere usato nei bambini.

Modo di somministrazione

Irinotecan Docpharma è citotossico; per le informazioni sulla diluizione e per le precauzioni particolari per lo smaltimento e e la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.
Irinotecan Docpharma non deve essere somministrato in bolo o in infusione endovenosa di durata inferiore a 30 minuti o superiore a 90 minuti.

Durata del trattamento

Il trattamento con irinotecan deve essere continuato finchè non si osservi una oggettiva progressione della malattia o finchè non compaiano sintomi di tossicità inaccettabili.

4.3. Controindicazioni

- Malattia infiammatoria cronica dell'intestino e/o occlusione intestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Anamnesi di reazioni gravi di ipersensibilità all'irinotecan cloridrato triidrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Irinotecan Docpharma.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Valori di bilirubina >3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (vedere paragrafo 4.4).
- Grave insufficienza del midollo osseo.
- Grado di performance OMS >2
- Uso concomitante dell'erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.5).

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

- Per ulteriori controindicazioni del cetuximab o del bevacizumab, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafi "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" e "Gravidanza e allattamento")

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di Irinotecan Docpharma deve essere riservato a reparti specializzati nella somministrazione della chemioterapia citotossica e deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un medico qualificato nell'impiego della chemioterapia antitumorale.
Data la natura e l'incidenza degli effetti indesiderati, Irinotecan Docpharma deve essere prescritto nei seguenti casi solo dopo valutazione del beneficio atteso in relazione ad eventuali fattori di rischio:

- nei pazienti che presentano un fattore di rischio, in particolare quelli con grado di performance OMS = 2;
- nei pochi 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 a elevata assunzione di liquidi all'insorgenza della diarrea ritardata). Per tali pazienti si raccomanda una stretta supervisione ospedaliera.

Quando Irinotecan Docpharma è usato in monoterapia, di norma è prescritto secondo lo schema di 1 dose ogni 3 settimane. Tuttavia lo schema settimanale (vedere paragrafo 5.1) può essere preso in considerazione 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 si può verificare più di 24 ore dopo la somministrazione di Irinotecan Docpharma e in un momento qualsiasi prima del ciclo successivo. In monoterapia, il tempo mediano di comparsa delle prime feci liquide è stato il 5° giorno dopo l'infusione di Irinotecan Docpharma. I pazienti devono informare rapidamente il medico della comparsa della diarrea e iniziare immediatamente la terapia appropriata.
I pazienti con un rischio più elevato di diarrea sono quelli precedentemente trattati con radioterapia addominale/pelvica, quelli con iperleucocitosi basale, quelli con grado di performance ≥2 e le donne. Se non trattata adeguatamente, la diarrea può essere letale, specialmente se il paziente è contemporaneamente neutropenico.
Appena si verifica 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 l'irinotecan cloridrato triidrato. Dopo la dimissione dall'ospedale, i pazienti dovranno avere a disposizione i farmaci prescritti, in modo che possano trattare la diarrea non appena questa insorga. Inoltre, devono informare il medico o il reparto che somministra l'irinotecan cloridrato triidrato quando/se la diarrea compare.
Il trattamento antidiarroico attualmente raccomandato consiste in alte dosi di loperamide (4 mg per la prima assunzione e quindi 2 mg ogni 2 ore). Questa terapia deve continuare per 12 ore dopo l'ultima evacuazione di feci liquide e non deve essere modificata. In nessun caso la loperamide deve essere somministrata a queste dosi per più di 48 ore consecutive, a causa del rischio di ileo paralitico, né per meno di 12 ore.

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

Quando la diarrea è associata a neutropenia grave (conta dei neutrofili <500 cellule/mm³), in aggiunta al trattamento antidiarroico va somministrato anche un antibiotico ad ampio spettro a scopo profilattico.
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 che persiste dopo 48 ore dall'inizio della terapia con alte dosi di loperamide.

La loperamide non va prescritta a scopo profilattico, nemmeno ai pazienti che hanno presentato diarrea ritardata nei cicli precedenti.
Nei pazienti che hanno avuto diarrea grave si raccomanda una riduzione della dose nei cicli successivi (vedere paragrafo 4.2).

Ematologia
Durante la terapia con irinotecan, è raccomandato un controllo settimanale dell'esame emocromocitometrico completo. 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/mm^3) deve essere trattata con urgenza in ospedale con antibiotici ad ampio spettro per via endovenosa.
Nei pazienti che hanno presentato gravi eventi ematologici, si raccomanda una riduzione della dose per la somministrazione successiva (vedere paragrafo 4.2).
Nei pazienti con diarrea grave esiste un maggior rischio di infezioni e tossicità ematologica. Nei pazienti con diarrea grave devono essere eseguiti esami emocromocitometrici completi.

Compromissione epatica
Gli esami della funzione epatica devono essere effettuati in condizioni basali e prima di ogni ciclo di trattamento.
Un monitoraggio settimanale dell'esame emocromocitometrico completo deve essere condotto in pazienti con valori di bilirubina compresi tra 1,5 e 3 volte il LSN, a causa della riduzione della clearance dell'irinotecan (vedere paragrafo 5.2) con conseguente incremento del rischio di ematotossicità in questa popolazione. L'irinotecan non deve essere somministrato a pazienti con valori di bilirubina >3 volte il LSN (vedere paragrafo 4.3).

Nausea e vomito
Prima di ciascun trattamento con irinotecan è raccomandato un trattamento profilattico con antiemetici. Nausea e vomito sono stati segnalati frequentemente. I pazienti con vomito associato a diarrea ritardata devono essere ricoverati in ospedale il prima possibile per il trattamento.

Sindrome colinergica acuta
Se si manifesta una sindrome colinergica acuta (definita come diarrea precoce e vari altri sintomi quali sudorazione, crampi addominali, lacrimazione, miosi e salivazione), deve essere somministrata atropina solfato (250 microgrammi via sottocutanea) a meno che non sia clinicamente controindicata (vedere paragrafo 4.8). Si deve prestare attenzione nei pazienti con asma. Nei pazienti che abbiano presentato una sindrome colinergica acuta e grave si raccomanda l'impiego di atropina solfato a scopo profilattico con le somministrazioni successive di irinotecan.

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

Disturbi respiratori
La pneumopatia interstiziale che si manifesta sotto forma di infiltrati polmonari non è comune durante la terapia con irinotecan. La pneumopatia interstiziale può essere fatale. I fattori di rischio potenzialmente associati allo sviluppo della pneumopatia interstiziale includono l'assunzione di farmaci pneumotossici, la radioterapia ed i fattori di stimolazione delle colonie. I pazienti che presentano fattori di rischio devono essere strettamente monitorati per i sintomi respiratori prima e durante la terapia con irinotecan.

Anziani
A causa della maggiore frequenza di riduzione delle funzioni biologiche nei pazienti anziani, in particolare della funzionalità epatica, la determinazione della dose di Irinotecan Docpharma in questa popolazione deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.2).

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

Pazienti con funzionalità renale compromessa
Non sono stati condotti studi in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.2)

Altri
Poiché Irinotecan Docpharma contiene sorbitolo, non è adatto in caso di intolleranza ereditaria al fruttosio. Sono stati osservati casi non frequenti di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza circolatoria in pazienti che hanno avuto episodi di disidratazione associata a diarrea e/o vomito, o sepsi. Si devono adottare misure contraccettive durante la terapia e per almeno tre mesi dopo la fine della stessa (vedere paragrafo 4.6).
La somministrazione concomitante di irinotecan con un forte inibitore (ad es. ketoconazolo) o induttore (ad 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).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ml, quindi è essenzialmente "privo di sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'interazione fra l'irinotecan e gli agenti bloccanti neuromuscolari non può essere esclusa.
Poiché Irinotecan Docpharma ha attività anticolinesterasica, i medicinali ad attività anticolinesterasica possono prolungare l'effetto di blocco neuromuscolare del suxametonio e il blocco neuromuscolare dei medicinali non depolarizzanti può venire contrastato.
Diversi studi hanno mostrato che la somministrazione concomitante di farmaci anticonvulsivanti induttori del CYP3A (ad es. carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) causa una riduzione della concentrazione di irinotecan, SN-38 e SN-38 glucuronide ed una riduzione degli effetti farmacodinamici.
Gli effetti di tali farmaci anticonvulsivanti hanno determinato una diminuzione dell'AUC di SN-38 e SN-38G pari al 50% o superiore. Oltre all'induzione degli enzimi citocromo P450 3A, l'aumento della glucuronidazione e dell'escrezione biliare possono giocare un ruolo nella riduzione dell'esposizione all'irinotecan e ai suoi metaboliti.

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

Uno studio ha dimostrato che la somministrazione concomitante di ketoconazolo ha determinato una riduzione dell'AUC dell'APC pari all'87% e un aumento dell'AUC dell'SN-38 pari al 109% rispetto all'irinotecan somministrato in monoterapia.
Occorre prestare attenzione nei pazienti in trattamento concomitante con farmaci noti per inibire (per es. ketoconazolo) o indurre (per es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) il metabolismo del farmaco attraverso il citocromo P450 3A4. La somministrazione concomitante dell'irinotecan con un inibitore/induttore di questa via metabolica può alterare il metabolismo dell'irinotecan e deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).
In un piccolo studio di farmacocinetica (n=5), nel quale venivano somministrati contemporaneamente 350 mg/m^2 di irinotecan e 900 mg di Erba di San Giovanni (*Hypericum Perforatum*), è stata osservata una riduzione del 42% delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo dell'irinotecan, l'SN-38.
L'Erba di San Giovanni riduce i livelli plasmatici dell'SN-38. Di conseguenza, l'Erba di San Giovanni non deve essere somministrata con l'irinotecan (vedere paragrafo 4.3).
La somministrazione contemporanea di 5-fluorouracile/acido folinico in uno schema terapeutico di associazione non altera la farmacocinetica dell'irinotecan.
Non ci sono prove che il profilo di sicurezza dell'irinotecan sia influenzato dal cetuximab o viceversa.
In uno studio, le concentrazioni di irinotecan sono risultate simili in pazienti che hanno ricevuto irinotecan/5-FU/FA da solo o in associazione con il bevacizumab. Le concentrazioni dell'SN-38, il metabolita attivo dell'irinotecan, sono state analizzate in un sottogruppo di pazienti (circa 30 per braccio di trattamento). Le concentrazioni dell'SN-38 sono risultate mediamente più elevate nel 33% nei pazienti che hanno ricevuto irinotecan/5-FU/FA in associazione con il bevacizumab, rispetto a irinotecan/5-FU/FA in monoterapia. A causa dell'elevata variabilità individuale e delle limitate dimensioni del campione, non è chiaro se l'aumento dei livelli di SN-38 osservato fosse dovuto al bevacizumab. È stato osservato un lieve aumento degli eventi avversi diarrea e leucopenia. Sono state riferite più riduzioni della dose di irinotecan nei pazienti che ricevevano irinotecan/5FU/FA in associazione con bevacizumab.
Per i pazienti che sviluppano grave diarrea, leucopenia, o neutropenia con l'associazione di bevacizumab e irinotecan si devono effettuare modifiche della dose come specificato nel paragrafo 4.2.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono informazioni sull'uso di irinotecan in donne in gravidanza.
L'irinotecan si è dimostrato embriotossico, fetotossico e teratogeno nei conigli e nei ratti. Di conseguenza, Irinotecan Docpharma non deve essere usato durante la gravidanza (vedere "controindicazioni" e "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Donne in età fertile

Le donne in età fertile che assumono Irinotecan Docpharma devono essere informate di evitare un'eventuale gravidanza, e di avvertire immediatamente il medico qualora restassero gravide.
Devono essere adottate misure contraccettive dalle donne in età fertile e anche dai pazienti di sesso maschile, durante e per almeno tre mesi dopo la cessazione della terapia.

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

Allattamento

Nel latte di femmine di ratto che allattano è stato rilevato ^{14}C-irinotecan. Non è noto se l'irinotecan venga escreto nel latte umano. Di conseguenza, a causa dei potenziali effetti indesiderati nel lattante, l'allattamento al seno deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con irinotecan (vedere paragrafo 4.3).

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

I pazienti devono essere avvertiti della possibile comparsa di capogiri e di disturbi visivi che possono verificarsi entro le 24 ore successive alla somministrazione di irinotecan, e di non guidare o non utilizzare macchinari nel caso in cui insorgano questi sintomi.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati specificati 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 sono quelli attesi con il cetuximab (come eruzione acneiforme 88%). Pertanto, fare riferimento anche alle informazioni sul prodotto relative al cetuximab.

Per le informazioni sugli effetti indesiderati in associazione con il bevacizumab, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto del bevacizumab.

I seguenti effetti indesiderati considerati possibilmente o probabilmente associati alla somministrazione di irinotecan cloridrato triidrato sono stati riferiti da 765 pazienti trattati alla dose raccomandata di 350 mg/m^2 in monoterapia e da 145 pazienti trattati con irinotecan cloridrato triidrato in associazione con 5-FU/FA per somministrazione ogni 2 settimane alla dose raccomandata di 180 mg/m^2.

Stima di frequenza: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 a <1/10); non comune (≥1/1000 a <1/100); raro (≥1/10.000 a <1/1000); molto raro (<1/10.000).

Patologie gastrointestinali

Diarrea ritardata

La diarrea (che compare dopo più di 24 ore dalla somministrazione) è una tossicità dose-limitante di Irinotecan Docpharma.

<u>In monoterapia</u>

Molto comune: è stata osservata diarrea grave nel 20% dei pazienti che seguono le raccomandazioni per il trattamento della diarrea. Dei cicli valutabili, il 14% presenta diarrea grave. Il tempo mediano di comparsa della prima evacuazione liquida è stato il quinto giorno dopo l'infusione di irinotecan cloridrato triidrato.

<u>In terapia di associazione</u>

Molto comune: è stata osservata diarrea grave nel 13,1% dei pazienti che seguono le raccomandazioni per il trattamento della diarrea. Dei cicli valutabili, il 3,9% presenta diarrea grave.

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

Nausea e vomito

<u>In monoterapia</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Molto comune: nausea e vomito sono stati severi nel 10% circa dei pazienti trattati con antiemetici.
In terapia di associazione
Comune: è stata osservata una minore incidenza di nausea e vomito severi (rispettivamente nel 2,1% e 2,8% dei pazienti).

Disidratazione
Comune: episodi di disidratazione associata a diarrea e/o vomito.
Non comune: sono stati segnalati casi di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardiocircolatoria in pazienti con episodi di disidratazione associata a diarrea e/o vomito.

Altre patologie gastrointestinali
Comune: è stata osservata stipsi legata all'irinotecan e/o alla loperamide coì suddivisa:
- in monoterapia: meno del 10% dei pazienti
- in terapia di associazione: 3,4% dei pazienti.

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

La neutropenia è un effetto tossico dose-limitante. La neutropenia è risultata reversibile e non cumulativa; il tempo mediano per i valori minimi è stato di 8 giorni sia per l'uso in monoterapia sia per l'uso in terapia di associazione.
In monoterapia
Molto comune: è stata osservata neutropenia nel 78,7% dei pazienti, ed è stata severa (conta dei neutrofili <500 cellule/mm^3) nel 22,6% dei pazienti. Dei cicli valutabili, il 18% aveva una conta dei neutrofili inferiore a 1000 cellule/mm^3, incluso un 7,6% con conta dei neutrofili <500 cellule/mm^3.
La remissione completa è stata in genere raggiunta entro il giorno 22.
È stata segnalata anemia circa nel 58,7% dei pazienti (8% con emoglobina <8 g/dl e 0,9% con emoglobina <6,5 g/dl).
Si sono verificati episodi infettivi nel 10,3% circa dei pazienti (2,5% dei cicli).
Comune: è stata segnalata febbre con neutropenia severa nel 6,2% dei pazienti e nell'1,7% dei cicli. Episodi infettivi sono stati associati a grave neutropenia nel 5,3% dei pazienti circa (1,1% dei cicli) ed hanno portato al decesso in 2 casi.
È stata osservata trombocitopenia (<100.000 cellule/mm^3) nel 7,4% dei pazienti e nel 1,8% dei cicli, con conta piastrinica ≤50.000 cellule/mm^3 rispettivamente nello 0,9% e 0,2% dei cicli.
Quasi tutti i pazienti hanno mostrato un recupero entro il giorno 22.
In terapia di associazione
Molto comune: è stata osservata neutropenia nell'82,5% dei pazienti ed è risultata grave (conta dei neutrofili <500 cellule/mm^3) nel 9,8% di pazienti.
Dei cicli valutabili, il 67,3% aveva una conta dei neutrofili inferiore a 1000 cellule/mm^3, compreso un 2,7% con conta dei neutrofili <500 cellule/mm^3.
La remissione totale è stata generalmente raggiunta entro 7-8 giorni.
È stata segnalata anemia nel 97,2% di pazienti (2,1% con emoglobina <80 g/l).

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

È stata osservata trombocitopenia (<100.000 cellule/mm^3) nel 32,6% dei pazienti e nel 21,8% dei cicli.
Non è stata osservata trombocitopenia grave (<50.000 cellule/mm^3).
Comune: è stata segnalata febbre con neutropenia grave nel 3,4% di pazienti e nello 0,9% dei cicli.
Si sono verificati episodi infettivi circa nel 2% dei pazienti (0,5% dei cicli) e sono risultati associati a neutropenia grave circa nel 2,1% dei pazienti (0,5% dei cicli) e a morte in 1 caso.
Molto raro: è stato segnalato un caso di trombocitopenia periferica con anticorpi antipiastrine 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

Molto comune: nel 12% dei pazienti trattati in monoterapia è stata osservata febbre in assenza di infezione e senza presenza concomitante di neutropenia severa.
Comune:
Sindrome colinergica acuta
È stata osservata una intensa sindrome colinergica acuta transitoria nel 9% dei pazienti trattati in monoterapia e nell'1,4% dei pazienti trattati in terapia di associazione. I sintomi principali sono stati definiti come diarrea precoce e vari altri sintomi quali dolore addominale, congiuntivite, rinite, ipotensione, vasodilatazione, sudorazione, brividi, malessere, capogiri, disturbi visivi, miosi, lacrimazione e aumento della salivazione, comparsi durante o entro le prime 24 ore dopo l'infusione di irinotecan cloridrato triidrato. Questi sintomi scompaiono dopo somministrazione di atropina (vedere paragrafo 4.4).
L'astenia è risultata severa in meno del 10% dei pazienti trattati in monoterapia e nel 6,2% dei pazienti trattati con la terapia in associazione. Il rapporto causale con l'irinotecan non è stato chiaramente stabilito.
È comparsa febbre in assenza di infezione e senza neutropenia severa concomitante nel 6,2% dei pazienti trattati in terapia di associazione.
Non comune: sono state segnalate lievi reazioni nella sede di infusione.

Patologie cardiache

Raro: durante o dopo l'infusione sono stati riferiti casi di ipertensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: malattia polmonare 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

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

Raro: reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Esami diagnostici

Molto comune: nella terapia in associazione sono stati osservati livelli sierici transitori (gradi 1 e 2) di ALT (alanina aminotransferasi), AST (aspartato aminotransferasi), fosfatasi alcalina e bilirubina nel 15%, 11%, 11% e 10% dei pazienti, rispettivamente, in assenza di metastasi epatiche in progressione.
Comune: in monoterapia, sono stati osservati aumenti transitori da lievi a moderati dei valori sierici di transaminasi, fosfatasi alcalina e bilirubina nel 9,2%, 8,1% e 1,8% dei pazienti, rispettivamente, in assenza di metastasi epatiche in progressione. Sono stati osservati aumenti transitori da lievi a moderati dei valori sierici di creatinina nel 7,3% dei pazienti.
Nella terapia in associazione è stato osservato un aumento transitorio di grado 3 nei valori sierici della bilirubina nell'1% dei pazienti (il grado 4 non è stato osservato).
Raro: ipokaliemia e iponatriemia per lo più associate a diarrea e vomito.
Molto raro: aumenti di amilasi e/o lipasi.

Patologie del sistema nervoso

Molto raro: disturbi transitori della parola associati all'infusione di irinotecan.

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 più significativi effetti indesiderati segnalati sono stati neutropenia grave e diarrea grave. Non ci sono antidoti noti per l'irinotecan. Deve essere istituita la massima terapia di supporto per impedire la disidratazione causata dalla diarrea e per trattare eventuali complicazioni causate da infezioni.

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 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 dell'SN-38 induce lesioni alla catena singola del DNA che bloccano la forcella di replicazione del DNA e sono responsabili della citotossicità. Questa attività citotossica è stata riconosciuta tempo-dipendente e specifica per la fase S.
In vitro, l'irinotecan e l'SN-38 non sono risultati significativamente riconosciuti dalla glicoproteina MDR-P e mostrano attività citotossica contro linee cellulari resistenti alla doxorubicina e alla vinblastina.

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

Inoltre, l'irinotecan ha un'ampia attività antitumorale in vivo contro modelli tumorali murini (adenocarcinoma del dotto pancreatico P03, adenocarcinoma mammario MA16/C, adenocarcinomi del colon C38 e C51) e contro xenotrapianti umani (adenocarcinoma del colon Co-4, adenocarcinoma mammario Mx-1, adenocarcinoma gastrico ST-15 e SC-16).
L'irinotecan è attivo anche contro tumori che esprimono la glicoproteina MDR-P (leucemie P388 resistenti a vincristina e doxorubicina).
A parte l'attività antitumorale di Irinotecan Docpharma, l'effetto farmacologico più rilevante dell'irinotecan è l'inibizione dell'acetilcolinesterasi.

Dati clinici

In monoterapia

Con lo schema di una dose ogni 3 settimane, sono stati effettuati studi clinici di fase II/III su più di 980 pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico, dopo fallimento di un precedente trattamento con 5-fluorouracile.
L'efficacia dell'irinotecan è stata valutata su 765 pazienti con progressione di malattia durante terapia con 5FU documentata all'ingresso nello studio.

	Fase III					
	IRINOTECAN rispetto a terapia di supporto			IRINOTECAN rispetto a 5FU		
	Irinotecan cloridrato triidrato	Trattamento di supporto	valore di p	Irinotecan cloridrato triidrato	5FU	valore di p
	n=183	n=90		n=127	n=129	
Sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p=0,03
Sopravvivenza a 12 mesi (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,0351
Sopravvivenza 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 libera da progressione a 6 mesi è risultata del 30% e la sopravvivenza mediana di 9 mesi. Il tempo mediano di progressione è stato di 18 settimane.
Inoltre, sono stati condotti studi di fase II non comparativi su 304 pazienti trattati secondo uno schema settimanale, alla dose di 125mg/m^2 somministrata in infusione endovenosa in 90 minuti per quattro settimane consecutive seguite da due settimane di riposo. In tali studi, il tempo mediano di progressione è stato di 17 settimane e la mediana di sopravvivenza è stata di 10 mesi. Un profilo di sicurezza paragonabile è stato osservato su 193 pazienti trattati con lo schema di somministrazione settimanale alla dose iniziale di 125mg/m^2 rispetto allo schema di una somministrazione ogni 3 settimane. Il tempo mediano di comparsa della prima evacuazione liquida è stato l'undicesimo giorno.

In terapia di associazione

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

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

Nel trattamento con somministrazione ogni 2 settimane, al giorno 1 si somministra irinotecan cloridrato triidrato alla dose di 180 mg/m^2 ogni 2 settimane seguito da infusione di acido folinico (200 mg/m^2 in infusione endovenosa di 2 ore) e da 5-fluorouracile (400 mg/m^2 in bolo endovenoso, seguito da 600 mg/m^2 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.
Nello schema settimanale, la somministrazione di irinotecan cloridrato triidrato 80 mg/m^2 è seguita da infusione di acido folinico (500 mg/m^2 in infusione endovenosa di 2 ore) e quindi di 5-fluorouracile (2300 mg/m^2 in infusione endovenosa di 24 ore) per 6 settimane.
Nello studio sulla terapia di associazione con i 2 regimi descritti sopra, l'efficacia dell'irinotecan è stata valutata in 198 pazienti trattati:

	Regimi associati (n=198)		Schema settimanale (n=50)		Schema ogni 2 settimane (n=148)	
	Irinotecan cloridrato triidrato +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan cloridrato triidrato +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan cloridrato triidrato +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 alla 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 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 solo con 5FU/FA. L'incidenza di neutropenia grave (numero di neutrofili <500 cellule/mm^3) è stata del 5,8% nei pazienti trattati con irinotecan in associazione con 5FU/FA e del 2,4% nei pazienti trattati solo con 5FU/FA.

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

Inoltre, il tempo mediano per il deterioramento definitivo del Performance Status è risultato significativamente più lungo nel gruppo trattato con irinotecan in associazione rispetto al gruppo 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, sebbene non significativamente, nel gruppo trattato con irinotecan in associazione, mostrando che l'efficacia dell'irinotecan in associazione può essere raggiunta senza compromettere la qualità di vita.

In associazione con cetuximab
L'efficacia dell'associazione del cetuximab con l'irinotecan 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 *performance status* secondo Karnofsky almeno di 60, ma la maggior parte dei quali presentava un indice di *performance status* secondo Karnofsky ≥80.
EMR 62 202.007: Questo studio randomizzato ha confrontato l'associazione di cetuximab e irinotecan (218 pazienti) con il cetuximab in monoterapia (111 pazienti).
IMCL CP02-9923: In questo studio a braccio singolo in aperto, la terapia di associazione è stata valutata in 138 pazienti.
I dati di efficacia ottenuti da questi studi sono riassunti nella tabella sottostante:

Studio	**N**	**ORR**		**DCR**		**PFS (mesi)**		**OS (mesi)**	
		n (%)	**95%CI**	**n (%)**	**95%CI**	**Mediana**	**95%CI**	**Mediana**	**95%CI**
Cetuximab + irinotecan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

CI = intervallo di confidenza; DCR = *disease control rate*, tasso di controllo della malattia (pazienti con risposta completa, risposta parziale o malattia stabile per almeno 6 settimane); ORR = *objective response rate*, tasso di risposta obiettiva (pazienti con risposta completa o risposta parziale); OS = *overall survival*, sopravvivenza globale; PFS = *progression free survival*, sopravvivenza libera da progressione

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

In associazione 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-retto (Studio AVF2107g). L'aggiunta del bevacizumab all'associazione irinotecan/5FU/FA ha portato a un aumento statisticamente significativo della

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

sopravvivenza globale. Il beneficio clinico misurato dalla 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** **Avastin**[a]
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
Hazard ratio[b]		0,660
valore di p		0,00004
Sopravvivenza libera da progressione		
Tempo mediano (mesi)	6,2	10,6
Hazard ratio		0,54
valore di p		0,0001
Tasso di risposta globale		
Tasso (%)	34,8	44,8
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

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

Dati di farmacocinetica/farmacodinamica

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

In uno studio di Fase I condotto su 60 pazienti trattati con dosi da 100 fino a 750 mg/m^2 somministrate per infusione endovenosa di 30 minuti ogni tre settimane, l'irinotecan ha presentato un profilo cinetico di eliminazione bifasico o trifasico. La clearance plasmatica media è risultata di 15 l/h/m^2 e il volume di distribuzione allo stato stazionario (Vss) di 157 l/m^2. Nel modello trifasico, l'emivita plasmatica media è stata di 12 minuti nella prima fase, di 2,5 ore nella seconda fase e di 14,2 ore in quella terminale. L'SN-38 ha mostrato un profilo di eliminazione bifasico con un tempo medio di eliminazione di 13,8 ore. Al termine dell'infusione della dose raccomandata di 350 mg/m^2 le massime concentrazioni plasmatiche medie dell'irinotecan e del SN-38 erano 7,7 µg/ml e 56 ng/ml rispettivamente e le aree medie sotto le

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

curve (AUC) erano rispettivamente 34 µg.h/ml e 451 ng.h/ml. Per l'SN-38 si osserva in genere un'ampia variabilità interindividuale dei parametri farmacocinetici.
Un'analisi farmacocinetica di popolazione per l'irinotecan è stata eseguita su 148 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto trattati con vari schemi e dosi differenti in studi clinici di fase II. I parametri farmacocinetici, valutati con un modello a tre compartimenti, erano simili a quelli esaminati negli studi di fase I. Tutti gli studi hanno dimostrato che la concentrazione di irinotecan (CPT-11) e di SN-38 aumentano proporzionalmente alla dose somministrata di CPT-11; le loro farmacocinetiche sono indipendenti dal numero dei cicli precedentemente somministrati e dallo schema di somministrazione.
In vitro, il legame con le proteine plasmatiche dell'irinotecan e dell'SN-38 è stato rispettivamente del 65% e del 95% circa.
Studi di equilibrio di massa e di metabolismo del farmaco marcato con ^{14}C hanno dimostrato che più del 50% di una dose di irinotecan somministrata per via endovenosa è escreta immodificata, il 33% nelle feci principalmente per via biliare e il 22% nelle urine.
Due vie metaboliche spiegano ciascuna almeno il 12% della dose:

- 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 probabilmente è idrolizzato in seguito nell'intestino
- Ossidazioni dipendenti dagli enzimi 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 inalterato è la maggiore entità che si trova nel plasma, seguito da APC, SN-38 glucuronide e SN-38. Solo l'SN-38 possiede una significativa attività citotossica.
La clearance dell'irinotecan è diminuita del 40% circa nei pazienti con valori di bilirubinemia compresi tra 1,5 e 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. 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.

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 nel topo.
Tuttavia nel test di Ames si sono mostrati privi di qualsiasi potenziale mutageno.
Nei ratti trattati una volta alla settimana per 13 settimane con la dose massima di 150 mg/m^2 (che è meno della metà della dose raccomandata per l'uomo), non è stato segnalato alcun tumore associato al trattamento 91 settimane dopo la fine del trattamento.
Sono stati condotti studi di tossicità per somministrazioni singole o ripetute di irinotecan nel topo, nel ratto e nel cane. Gli effetti tossici principali sono stati osservati nei sistemi emopoietico e linfatico. Nei cani è stata 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-dipendente e reversibile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

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

Sorbitolo E420
Acido lattico
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, Irinotecan Docpharma non deve essere miscelato con altri medicinali, eccetto quelli menzionati al paragrafo 6.6 (vedere anche paragrafo 4.2)

6.3. Periodo di validità

Flaconcini prima dell'apertura
3 anni.
Dopo l'apertura
Il contenuto del flaconcino deve essere usato immediatamente dopo la rottura del flaconcino.
Dopo la diluizione
La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 12 ore a 15-25 °C e per 24 ore a 2-8°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.
Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non refrigerare.
Per le condizioni di conservazione del farmaco diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro marrone (tipo I) e chiusura in gomma bromobutilica ricoperta da polimero fluorurato.
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 per tutti gli agenti antineoplastici, si deve fare attenzione quando si maneggia Irinotecan Docpharma. La diluizione va effettuata in condizioni asettiche da personale specializzato in un'area apposita. Si devono prendere precauzioni per evitare il contatto con la pelle e le mucose.
Istruzioni per la diluizione
Irinotecan Docpharma concentrato per soluzione per infusione è destinato all'infusione endovenosa solo dopo essere stato diluito prima della somministrazione nei diluenti raccomandati: sodio cloruro 0,9% soluzione per infusione o glucosio 5% soluzione per infusione. Prelevare in condizioni asettiche la quantità richiesta di Irinotecan Docpharma concentrato per soluzione dal flaconcino per mezzo di una siringa calibrata e iniettare in una sacca o flacone per infusione da 250 ml. L'infusione deve essere attentamente miscelata con rotazione manuale.

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

Se si nota un qualsiasi precipitato nei flaconcini o dopo la ricostituzione, il prodotto deve essere eliminato seguendo le procedure standard per gli agenti citotossici.
Istruzioni di protezione per la preparazione di Irinotecan Docpharma soluzione per infusione

1. Usare una camera di protezione e indossare guanti protettivi e camice protettivo. Se non è disponile una camera di protezione, si devono utilizzare una mascherina per la bocca e occhiali di protezione
2. I contenitori aperti, come flaconcini per iniezione e flaconi per infusione e cannule, siringhe, cateteri, tubi e residui di agenti citostatici devono essere considerati rifiuti pericolosi e devono essere eliminati in base alle linee-guida locali relative alla manipolazione dei RIFIUTI PERICOLOSI
3. In caso di perdite seguire le seguenti istruzioni:
   - indossare indumenti protettivi
   - raccogliere i vetri rotti e metterli nel contenitore per RIFIUTI PERICOLOSI
   - sciacquare appropriatamente le superfici contaminate con abbondanti quantità di acqua fredda
   - asciugare accuratamente le superfici lavate ed eliminare i materiali usati per asciugare come RIFIUTI PERICOLOSI
4. Nel caso in cui Irinotecan Docpharma venga a contatto con la pelle, sciacquare la zona cutanea con abbondante acqua corrente, quindi lavarla con acqua e sapone. In caso di contatto con le mucose, lavare accuratamente la zona di contatto con acqua. In caso di disturbi, consultare un medico.
5. In caso di contatto di Irinotecan Docpharma con gli occhi, lavarli accuratamente con abbondante acqua. Rivolgersi immediatamente a un oculista.

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

DOCPHARMA NV
Ambachtenlaan 13 H / Interleuvenlaan 66
3001 Heverlee
Belgio

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

"20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 2 ml

AIC N. 040463010/M

"20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 5 ml

AIC N. 040463022/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26/08/2011

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2011

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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