

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irinotecan Kabi 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

La soluzione contiene 20 mg/ml di irinotecan cloridrato triidrato (equivalente a 17,33 mg/ml di irinotecan).

Ogni flaconcino da 2 ml contiene 40 mg, ogni flaconcino da 5 ml contiene 100 mg, ogni flaconcino da 15 ml contiene 300 mg e ogni flaconcino da 25 ml contiene 500 mg di irinotecan cloridrato triidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Soluzione di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- in associazione con 5-fluorouracile e acido folinico in pazienti che non sono stati trattati precedentemente con chemioterapia per la malattia avanzata;
- come monoterapia in pazienti nei quali non abbia avuto effetto un trattamento convenzionale contenente 5-fluorouracile;
- in associazione con 5-fluorouracile, acido folinico e bevacizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma metastatico del colon o retto;
- in associazione con cetuximab è indicato per il trattamento dei pazienti con tumore colon rettale metastatico con l'espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (wild-type) che non abbiano già ricevuto un precedente trattamento per la malattia metastatica o dopo fallimento di terapia citotossica contenente irinotecan (vedi paragrafo 5.1);
- in associazione con capecitabina con o senza bevacizumab è indicato per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma metastatico coloretale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Da utilizzare nei soli pazienti adulti. Irinotecan concentrato per soluzione per infusione deve essere infuso in una vena periferica o centrale.

Dosaggio raccomandato

In monoterapia (per pazienti trattati in precedenza)

La dose raccomandata di irinotecan è 350 mg/m² somministrati mediante infusione endovenosa di durata compresa tra 30 e 90 minuti ogni tre settimane (vedere 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 stabilite con il seguente schema di trattamento (vedere paragrafo 5.1):

- irinotecan + 5FU/FA ogni due settimane.

La dose di irinotecan raccomandata è 180 mg/m² somministrati una volta ogni due settimane come infusione endovenosa di durata compresa tra 30 e 90 minuti, seguiti da infusione di acido folinico e 5-fluorouracile.

Per la posologia ed il modo di somministrazione di cetuximab in associazione, fare riferimento alle informazioni di questo medicinale.

Normalmente viene utilizzata la stessa dose di irinotecan somministrata negli ultimi cicli del primo regime contenente irinotecan. Irinotecan non deve essere somministrato prima di un'ora dopo la fine dell'infusione di cetuximab.

Per la posologia ed il modo di somministrazione di bevacizumab riferirsi al riassunto delle caratteristiche del prodotto di bevacizumab.

Per la posologia ed il modo di somministrazione di capecitabina in associazione, vedere il paragrafo 5.1 e fare riferimento ai paragrafi appropriati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di capecitabina.

Adattamento della dose

L'irinotecan deve essere somministrato dopo che tutti gli effetti indesiderati siano tornati nei gradi 0 o 1 della scala NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) e una volta risolta completamente la diarrea associata al trattamento.

All'inizio di una successiva infusione della terapia, la dose di irinotecan e di 5FU, ove applicabile, deve essere ridotta in base al grado più elevato degli eventi avversi osservati nell'infusione precedente. Il trattamento deve essere ritardato di 1 o 2 settimane per consentire il recupero dagli effetti indesiderati associati al trattamento.

Nel caso in cui si verificano i seguenti effetti indesiderati, applicare una riduzione della dose di irinotecan e/o 5FU, ove applicabile, del 15-20%:

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

Devono essere seguite le raccomandazioni per modificare la dose di cetuximab quando somministrato in associazione con irinotecan in accordo alle informazioni del prodotto di questo medicinale.

Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di bevacizumab per modifiche nella dose di bevacizumab quando viene somministrato in associazione con irinotecan/5FU/FA.

In associazione con capecitabina per i pazienti di 65 anni o più si raccomanda una riduzione della dose iniziale di capecitabina a 800 mg/m² due volte al giorno in accordo al riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina. Fare riferimento anche alle raccomandazioni per la modifica di dosaggio in regime di associazione riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per la capecitabina.

Durata del trattamento

Il trattamento con irinotecan deve essere continuato fino a progressione oggettiva

della patologia o per tossicità inaccettabile.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica. In monoterapia: i livelli ematici della bilirubina [fino a tre volte il limite superiore dei livelli normali (LSN)] in pazienti con grado di performance ≤ 2 determinano la dose iniziale di irinotecan. In questi pazienti con iperbilirubinemia e tempo di protrombina superiore al 50%, la clearance dell'irinotecan è ridotta (vedere paragrafo 5.2), quindi il rischio di ematotossicità è maggiore. In questa popolazione di pazienti è necessario un monitoraggio settimanale dell'emocromo completo.

- Nei pazienti con valori di bilirubina fino a 1,5 volte il limite superiore dei livelli normali (LSN), la dose raccomandata di irinotecan è 350 mg/m².
- Nei pazienti con valori di bilirubina compresi tra 1,5 e 3 volte i LSN, la dose raccomandata di irinotecan è 200 mg/m².
- I pazienti con bilirubina superiore a 3 volte i LSN non devono essere trattati con irinotecan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Per i pazienti con insufficienza epatica trattati con irinotecan in associazione non è disponibile nessun dato.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale. L'uso di irinotecan nei pazienti con compromissione della funzionalità renale non è raccomandato, dal momento che non sono stati condotti studi su tale popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anziani. Non è stato condotto nessuno studio farmacocinetico specifico negli anziani. Tuttavia, a causa della maggiore frequenza di riduzione delle funzioni biologiche in questa popolazione, la dose deve essere scelta con cautela. Si richiede una sorveglianza più attenta (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Malattia infiammatoria cronica dell'intestino e/o occlusione intestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Anamnesi positiva per gravi reazioni di ipersensibilità a irinotecan cloridrato triidrato o a uno degli eccipienti di irinotecan.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Bilirubina >3 volte il limite superiore dei livelli normali (LSN) (vedere paragrafo 4.4).
- Grave insufficienza midollare.
- Grado di performance OMS >2.
- Uso concomitante di iperico (vedere paragrafo 4.5).

Per ulteriori controindicazioni di cetuximab o bevacizumab o capecitabina, fare riferimento alle informazioni relative al prodotto di questi medicinali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di irinotecan deve essere riservato a unità specializzate nella somministrazione della chemioterapia citotossica e la somministrazione deve essere effettuata esclusivamente sotto la supervisione di un medico qualificato nell'uso della chemioterapia antitumorale.

Data la natura e l'incidenza degli effetti indesiderati, nei seguenti casi irinotecan deve essere prescritto solo dopo avere valutato i benefici attesi rispetto agli eventuali rischi

terapeutici:

- pazienti che presentano fattori di rischio, in particolare con grado di performance OMS=2;
- nei rari casi in cui si preveda che i pazienti possano non attenersi alle raccomandazioni concernenti la gestione degli effetti indesiderati (necessità di immediato e prolungato trattamento antidiarroico, associato all'assunzione di grandi quantità di liquidi all'insorgere della diarrea ritardata). Per tali pazienti si raccomanda una stretta sorveglianza ospedaliera.

Quando si usa irinotecan in monoterapia, esso è solitamente prescritto con uno schema di somministrazione ogni tre settimane. Tuttavia, lo schema di somministrazione settimanale (vedere paragrafo 5) può essere preso in considerazione in pazienti che necessitano di un follow-up più attento o che siano particolarmente a rischio di neutropenia grave.

Diarrea ritardata

I pazienti devono essere messi al corrente del rischio di diarrea ritardata, che può verificarsi a oltre 24 ore dalla somministrazione di irinotecan e in qualunque momento prima del ciclo successivo. In monoterapia, il tempo mediano di insorgenza della prima evacuazione liquida è stato il quinto giorno dopo l'infusione di irinotecan. I pazienti devono informare rapidamente il proprio medico di tale evenienza e iniziare immediatamente una terapia idonea.

I pazienti con un rischio maggiore di diarrea sono quelli sottoposti in precedenza a radioterapia addominale/pelvica, quelli con iperleucocitosi basale, quelli che presentano un grado di performance ≥ 2 e le donne. Se non è trattata correttamente, la diarrea può essere potenzialmente fatale, specialmente se il paziente è anche neutropenico.

Appena compare la prima evacuazione liquida, il paziente deve iniziare ad assumere grandi quantità di bevande contenenti elettroliti e deve essere immediatamente iniziata un'idonea terapia antidiarroica. Questa terapia antidiarroica sarà prescritta dal reparto in cui è stato somministrato irinotecan. Dopo la dimissione dall'ospedale, ai pazienti devono essere consegnati i farmaci prescritti, in modo tale che possano trattare la diarrea al suo insorgere. Inoltre devono informare il proprio medico o il reparto che ha somministrato irinotecan quando/se la diarrea compare.

La terapia antidiarroica attualmente raccomandata è costituita da alte dosi di loperamide (4 mg per la prima assunzione, quindi 2 mg ogni 2 ore). Questa terapia deve continuare per 12 ore dopo l'ultima evacuazione liquida e non deve essere modificata. In nessun caso la loperamide deve essere somministrata per più di 48 ore consecutive a queste dosi, a causa del rischio di ileo paralitico, né per meno di 12 ore.

Quando alla diarrea si associa neutropenia grave (conta neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$ ad esempio < 500 cellule/mm³), oltre al trattamento antidiarroico deve essere somministrato un antibiotico ad ampio spettro a scopo profilattico.

Nei seguenti casi, oltre al trattamento antibiotico, per la gestione della diarrea si raccomanda l'ospedalizzazione:

- diarrea associata a febbre;
- diarrea grave (che richiede reidratazione per via endovenosa);

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

La loperamide non deve essere somministrata per profilassi, neppure nei pazienti che hanno avuto diarrea ritardata nei cicli precedenti.

Nei pazienti che hanno avuto diarrea grave si raccomanda una riduzione della dose per i cicli successivi (vedere paragrafo 4.2).

Ematologia

Durante il trattamento con irinotecan si raccomanda il monitoraggio settimanale dell'emocromo completo. I pazienti devono essere consapevoli del rischio di neutropenia e del significato della febbre. La neutropenia febbrile (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ e conta neutrofili $\leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$, ad esempio ≤ 1000 cellule/ mm^3) deve essere trattata urgentemente in ospedale con antibiotici ad ampio spettro per via endovenosa.

In pazienti che hanno avuto gravi eventi ematologici, si raccomanda una riduzione della dose per la somministrazione successiva (vedere paragrafo 4.2).

Esiste un rischio maggiore di infezioni e tossicità ematologica nei pazienti con diarrea grave. In pazienti con diarrea grave si deve eseguire l'emocromo completo.

Pazienti con ridotta attività di uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT1A1)

SN-38 viene detossificato dal UGT1A1 al glucuronide SN-38. Gli individui con mancanza congenita di UGT1A1 (sindrome di Crigler-Najjar di tipo 1 e 2 o individui omozigoti per l'allele UGT1A1*28 (sindrome di Gilbert) sono a rischio aumentato di tossicità da irinotecan. Per questi pazienti deve essere considerata una dose iniziale ridotta.

Insufficienza epatica

Si devono eseguire esami della funzionalità epatica al basale e prima di ogni ciclo. Si deve eseguire il monitoraggio settimanale dell'emocromo completo nei pazienti con bilirubina compresa tra 1,5 e 3 volte i LNS, per la ridotta clearance dell'irinotecan (vedere paragrafo 5.2) che aumenta il rischio di ematotossicità in questa popolazione. Per pazienti con bilirubina >3 volte i LNS vedere paragrafo 4.3.

Nausea e vomito

Si raccomanda un trattamento profilattico con antiemetici prima di ogni trattamento con irinotecan. Nausea e vomito sono stati riportati frequentemente. I pazienti con vomito associato a diarrea ritardata devono essere ospedalizzati appena possibile per il trattamento.

Sindrome colinergica acuta

Nel caso compaia la sindrome colinergica acuta (definita come diarrea precoce con vari altri sintomi, quali sudorazione, crampi addominali, lacrimazione, miosi e salivazione), si deve somministrare atropina solfato (0,25 mg per via sottocutanea), a meno che non sia controindicato da un punto di vista clinico (vedere paragrafo 4.8). Particolare cautela deve essere adottata nei pazienti asmatici. Nei pazienti che hanno avuto una sindrome colinergica acuta e grave, con le somministrazioni successive di irinotecan si raccomanda l'uso profilattico di atropina solfato.

Disturbi respiratori

La malattia polmonare interstiziale che si presenti sotto forma di infiltrati

polmonari non è comune durante la terapia con irinotecan. La malattia polmonare interstiziale può essere fatale. Fattori di rischio possibilmente associati allo sviluppo della malattia polmonare interstiziale includono l'uso di farmaci pneumotossici, la radioterapia e i fattori stimolanti le colonie (CSF). I pazienti con fattori di rischio devono essere monitorati attentamente per i sintomi respiratori prima e durante la terapia con irinotecan.

Anziani

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

Pazienti con occlusione intestinale

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

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

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

Altri

Poiché questo medicinale 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 idonee durante la terapia e per almeno tre mesi dopo la fine della stessa.

La somministrazione concomitante di irinotecan con un forte inibitore (ad es. ketoconazolo) o un induttore (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, iperico) del CYP3A4 può alterare il metabolismo dell'irinotecan e deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'interazione tra irinotecan e i farmaci bloccanti neuromuscolari non può essere esclusa. Poiché l'irinotecan presenta attività anticolinesterasica, i farmaci con tale attività possono prolungare gli effetti di blocco neuromuscolare del suxametonio e antagonizzare il blocco neuromuscolare di farmaci non depolarizzanti.

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 e ridotti effetti farmacodinamici.

Gli effetti di tali farmaci anticonvulsivanti hanno determinato una diminuzione nell'AUC dell'SN-38 e dell'SN-38G pari al 50% o più. Oltre all'induzione degli enzimi del citocromo P450 3A, l'accentuata glucuronidazione e l'accentuata escrezione biliare possono giocare un ruolo nel ridurre la concentrazione dell'irinotecan e dei suoi metaboliti.

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

Si deve adottare particolare cautela nei pazienti in trattamento concomitante con farmaci noti per inibire (ad es. ketoconazolo) o indurre (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) il metabolismo del farmaco attraverso il citocromo P450 3A4. La somministrazione concomitante di 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 sono stati somministrati contemporaneamente 350 mg/m² di irinotecan e 900 mg di iperico (*hypericum perforatum*), è stata osservata una riduzione del 42% delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo di irinotecan, SN-38.

L'iperico riduce i livelli plasmatici di SN-38. Di conseguenza l'iperico non deve essere somministrato con l'irinotecan (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di 5-fluorouracile/acido folinico in regimi di associazione non modifica la farmacocinetica dell'irinotecan.

Non c'è evidenza che il profilo di sicurezza di irinotecan sia influenzato dal cetuximab o viceversa.

In uno studio le concentrazioni di irinotecan erano simili nei pazienti che ricevevano irinotecan/5FU/FA da soli e in associazione con bevacizumab. Le concentrazioni di SN-38, il metabolita attivo di irinotecan, sono state analizzate in un gruppo di pazienti (approssimativamente 30 per gruppo di trattamento). Le concentrazioni di SN-38 erano in media il 33% più alte nei pazienti che ricevevano irinotecan/5FU/FA in associazione con bevacizumab se confrontato con irinotecan/5FU/FA da soli. A causa dell'elevata variabilità da paziente a paziente e del campionamento limitato, è incerto se l'aumento nei livelli di SN-38 osservati fosse dovuto al bevacizumab. C'è stato un piccolo incremento negli effetti indesiderati quali diarrea e leucopenia. Maggiori riduzioni in dose di irinotecan sono state osservate per i pazienti che ricevono irinotecan/5FU/FA in associazione con bevacizumab.

I pazienti che sviluppano diarrea grave, leucopenia o neutropenia con bevacizumab e irinotecan in associazione devono assumere dosi modificate come specificato nel paragrafo 4.2.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono informazioni sull'uso di irinotecan nelle donne in gravidanza.

L'irinotecan si è dimostrato embriotossico, fetotossico e teratogeno nei conigli e nei ratti. Quindi, l'irinotecan non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Fertilità

Si devono avvertire le donne in età fertile che assumono irinotecan di evitare di restare incinte e di informare immediatamente il medico curante se ciò si dovesse verificare (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Allattamento

Nel latte delle femmine di ratto che allattano è stato rilevato ¹⁴C-irinotecan. Non è noto se l'irinotecan venga escreto nel latte umano. Di conseguenza, a causa delle possibili reazioni avverse nei lattanti, l'allattamento al seno deve essere interrotto per tutta la durata della terapia con irinotecan (vedere paragrafo 4.3).

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

I pazienti devono essere avvertiti della possibile comparsa di vertigini o disturbi visivi entro le 24 ore successive alla somministrazione di irinotecan e va loro consigliato di non guidare o utilizzare macchinari se compaiono tali sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati menzionati in questo paragrafo si riferiscono ad irinotecan.

Non c'è evidenza che il profilo di sicurezza di irinotecan sia influenzato da cetuximab o viceversa. In associazione con cetuximab, ulteriori effetti indesiderati rispetto a quelli attesi con cetuximab sono stati riportati (nell'88% come rash da acne). Per le informazioni sugli effetti indesiderati di irinotecan in associazione con cetuximab, fare riferimento solo al riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Per le informazioni sugli effetti indesiderati in associazione a bevacizumab, fare riferimento solo al riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Le reazioni avverse riportate in pazienti trattati con capecitabina in associazione con irinotecan in aggiunta a quelle osservate con capecitabina in monoterapia o appartenenti a un gruppo di frequenza più elevata rispetto alla capecitabina in monoterapia comprendono:

Molto comune, reazione avversa al farmaco di tutti i gradi: trombosi/embolia;

Comune, reazione avversa al farmaco di tutti i gradi: reazione di ipersensibilità, ischemia cardiaca/infarto;

Comune, reazione avversa al farmaco di grado 3 e di grado 4: neutropenia febbrile.

Per un'informazione completa sulle reazioni avverse della capecitabina, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Le reazioni avverse di grado 3 e di grado 4 riportate in pazienti trattati con capecitabina in associazione con irinotecan e bevacizumab in aggiunta a quelle osservate con capecitabina in monoterapia o appartenenti a un gruppo di frequenza più elevata rispetto alla capecitabina in monoterapia comprendono:

Comune, reazione avversa di grado 3 e di grado 4: neutropenia, trombosi/embolia, ipertensione e ischemia cardiaca/infarto.

Per informazioni complete sulle reazioni avverse di capecitabina e bevacizumab, fare riferimento ai riassunti delle caratteristiche del prodotto rispettivamente di capecitabina e bevacizumab.

I seguenti effetti indesiderati considerati come possibilmente o probabilmente associati alla somministrazione di irinotecan sono stati segnalati a partire da 765 pazienti trattati con la dose raccomandata di 350 mg/m² in monoterapia e da 145 pazienti trattati con irinotecan in associazione con 5FU/FA, in un regime di somministrazione ogni 2 settimane alla dose raccomandata di 180 mg/m².

Gli effetti indesiderati dell'irinotecan più gravi e/o più frequenti, in monoterapia e in terapia di associazione, sono stati gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito, stipsi), ematologici (neutropenia, anemia, trombocitopenia), febbre, astenia, sindrome colinergica acuta, infezioni e alopecia.

Nella tabella seguente sono definite le frequenze in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Ulteriori dettagli sono forniti in questa tabella.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)
Patologie gastrointestinali					
Monoterapia	- Diarrea ¹ - Dolore addominale - Nausea grave - Vomito grave	- Mucosite - Stipsi ²	- Colite pseudo-membranosa - Occlusione intestinale - Ileo - Emorragia gastrointestinale	- Colite ³ - Perforazione intestinale	
Terapia di associazione	- Diarrea ¹ - Dolore addominale - Mucosite	- Nausea grave - Vomito grave - Stipsi ²	- Colite pseudo-membranosa - Occlusione intestinale - Ileo - Emorragia gastrointestinale	- Colite ³ - Perforazione intestinale	
Patologie del sistema emolinfopoietico					
Monoterapia	- Neutropenia - Anemia	- Neutropenia febbrile - Trombocitopenia			
Terapia di associazione	- Neutropenia - Anemia - Trombocitopenia	- Neutropenia febbrile			- Trombocitopenia autoimmune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione					
Monoterapia	- Febbre ⁴	- Sindrome colinergica acuta - Grave astenia	- Reazioni nella sede d'infusione		
Terapia di associazione		- Sindrome colinergica acuta - Grave astenia - Febbre ⁴			
Infezioni ed infestazioni					
Monoterapia	- Episodi infettivi ⁵				
Terapia di associazione		- Episodi infettivi ⁵			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					
Monoterapia	- Disidratazione ⁶	- Anoressia			
Terapia di associazione	- Disidratazione ⁶ - Anoressia				
Patologie vascolari					
Monoterapia			- Ipotensione ⁷	- Ipertensione	
Terapia di associazione			- Insufficienza cardiocircolatoria ⁷		
Patologie renali e urinarie					
Monoterapia			- Insufficienza renale ⁷		
Terapia di associazione					

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					
Monoterapia	- Dispnea		- Malattia polmonare interstiziale		
Terapia di associazione		- Dispnea			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					
Monoterapia	- Alopecia		- Reazioni cutanee		
Terapia di associazione					
Disturbi del sistema immunitario					
Monoterapia			- Reazioni allergiche	- Reazioni anafilattiche	
Terapia di associazione					
Esami diagnostici					
Monoterapia		- Aumento delle transaminasi sieriche - Aumento della fosfatasi alcalina sierica - Aumento della bilirubina sierica - Aumento della creatinina sierica			
Terapia di associazione	- Aumento della SGOT (gradi 1 e 2) - Aumento della SGPT (gradi 1 e 2) - Aumento della fosfatasi alcalina sierica (gradi 1 e 2) - Aumento della bilirubina sierica (gradi 1 e 2)	- Aumento della bilirubina sierica (grado 3)		- Ipokaliemia - Iponatremia	- Aumento di amilasi e/o lipasi
Patologie del sistema nervoso					
Monoterapia					- Disturbi transitori del linguaggio
Terapia di associazione					

¹ Può essere grave, ritardata e associata a febbre.

² Associata a irinotecan e/o loperamide.

³ Compresse tifliti e colite ischemica o ulcerativa.

⁴ Febbre, in assenza di infezione e grave neutropenia.

⁵ Con o senza grave neutropenia.

⁶ Comunemente associata a diarrea e/o vomito.

⁷ Dovuta a disidratazione associata a diarrea e/o vomito o sepsi.

Patologie gastrointestinali

Diarrea ritardata

La diarrea (che compare a oltre 24 ore dalla somministrazione) è una tossicità dose-limitante dell'irinotecan.

In monoterapia

È stata osservata diarrea grave nel 20% dei pazienti che hanno seguito le raccomandazioni per la gestione della diarrea. Dei cicli valutabili, nel 14% è stata osservata diarrea grave. Il tempo mediano di insorgenza della prima evacuazione liquida è stato il quinto giorno dopo l'infusione di irinotecan.

In terapia di associazione

È stata osservata diarrea grave nel 13,1% dei pazienti che hanno seguito le raccomandazioni per la gestione della diarrea. Dei cicli valutabili, nel 3,9% è stata osservata diarrea grave.

Sono stati riportati casi non comuni di colite pseudo-membranosa, uno dei quali è stato documentato batteriologicamente (*Clostridium difficile*).

Nausea e vomito

In monoterapia:

Nausea e vomito sono stati osservati approssimativamente nel 10% dei pazienti trattati con antiemetici.

In terapia di associazione:

E' stata osservata un'incidenza inferiore di nausea grave e vomito (2,1% e 2,8% dei pazienti rispettivamente).

Disidratazione

Sono stati riportati episodi di disidratazione comunemente associati a diarrea e/o vomito. Sono stati segnalati casi infrequenti di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardiocircolatoria nei pazienti che hanno avuto episodi di disidratazione associata a diarrea e/o vomito.

Altri disturbi gastrointestinali

E' stata riscontrata stipsi relativa a irinotecan e/o loperamide, divise tra:

- in monoterapia: in meno del 10% dei pazienti;
- in terapia d'associazione: nel 3,4% dei pazienti.

Sono stati riportati casi non frequenti di ostruzione intestinale, ileo o emorragia gastrointestinale e casi rari di colite, inclusa tiflite, colite ischemica e ulcerativa. Sono stati riportati rari casi di perforazione intestinale. Altri effetti deboli inclusi anoressia, dolore addominale e mucosite. Casi rari di pancreatite sintomatica o asintomatica sono stati associati alla terapia con irinotecan.

Patologie ematologiche

La neutropenia è un effetto tossico dose-limitante. Essa è stata reversibile e non cumulativa; il tempo mediano per i valori minimi è stato di 8 giorni, sia in monoterapia che in terapia di associazione.

In monoterapia

La neutropenia è stata osservata nel 78,7% dei pazienti ed è risultata grave (conta neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$, ad esempio <500 cellule/ mm^3) nel 22,6% dei pazienti. Dei cicli valutabili, il 18% presentano conta dei neutrofili al di sotto di $1,0 \times 10^9/l$ (<1000 cellule/ mm^3) incluso un 7,6% con conta dei neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$ (<500 cellule/ mm^3).

Il recupero totale è stato solitamente ottenuto entro il ventiduesimo giorno. Febbre con neutropenia grave è stata riferita nel 6,2% dei pazienti e nell'1,7% dei cicli. Episodi infettivi si sono verificati in circa il 10,3% dei pazienti (e nel 2,5% dei cicli) e sono stati associati a neutropenia grave in circa il 5,3% dei pazienti (e nell'1,1% dei cicli), con esito fatale in 2 casi.

L'anemia è stata riferita in circa il 58,7% dei pazienti (8% con emoglobina <80 g/l e 0,9% con emoglobina <65 g/l). È stata osservata trombocitopenia ($<100 \times 10^9/l$, ad esempio <100.000 cellule/ mm^3) nel 7,4% dei pazienti e nell'1,8% dei cicli; nello 0,9% dei casi e nello 0,2% dei cicli la conta delle piastrine è risultata $\leq 50 \times 10^9/l$ (≤ 50.000 cellule/ mm^3).

Quasi tutti i pazienti hanno mostrato un recupero entro il ventiduesimo giorno.

In terapia di associazione

La neutropenia è stata osservata nell'82,5% dei pazienti ed era grave (conta neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$, ad esempio <500 cellule/ mm^3) nel 9,8% dei pazienti.

Dei cicli valutabili, il 67,3% presentano conta dei neutrofili al di sotto di $1,0 \times 10^9/l$ (<1.000 cellule/ mm^3) incluso un 2,7% con conta dei neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$, ad esempio <500 cellule/ mm^3 .

Il recupero totale è stato raggiunto solitamente entro 7-8 giorni.

Febbre con neutropenia grave è stata riferita nel 3,4% dei pazienti e nello 0,9% dei cicli.

Episodi infettivi si sono verificati in circa il 2% dei pazienti (0,5% dei cicli) e sono stati associati a neutropenia grave in circa il 2,1% dei pazienti (0,5% dei cicli), con esito fatale in 1 caso.

È stata riscontrata anemia nel 97,2% dei pazienti (2,1% con emoglobina <80 g/l).

La trombocitopenia ($<100 \times 10^9/l$, ad esempio <100.000 cellule/ mm^3) è stata osservata nel 32,6% dei pazienti e nel 21,8% dei cicli. Non è stata osservata alcuna trombocitopenia grave ($<50 \times 10^9/l$, ad esempio <50.000 cellule/ mm^3).

Nell'esperienza post-marketing è stato riferito un solo caso di trombocitopenia periferica con anticorpi verso le piastrine.

INFEZIONI ED INFESTAZIONI

Casi non frequenti di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardiocircolatoria sono stati osservati nei pazienti che hanno avuto la sepsi.

Patologie sistemiche e reazioni relative alla sede di infusione

Sindrome colinergica acuta

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

L'astenia è stata grave in meno del 10% dei pazienti trattati in monoterapia e nel 6,2% dei pazienti trattati in terapia di associazione. Non è stata stabilita con chiarezza una relazione di causa associata all'irinotecan. Si è manifestata febbre senza infezione e senza una concomitante neutropenia grave nel 12% dei pazienti trattati in monoterapia e nel 6,2% dei pazienti trattati in terapia di associazione.

Sebbene non comuni, sono state osservate reazioni deboli nel sito di somministrazione.

Patologie cardiache

Sono stati riportati rari casi di ipertensione durante o in seguito all'infusione.

Patologie respiratorie

La malattia polmonare interstiziale che si presenta sotto forma di infiltrati

polmonari non è comune durante la terapia con irinotecan. Sono stati riferiti effetti precoci, quali dispnea (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

L'alopecia è stata molto frequente e reversibile. Sebbene non comuni, sono state osservate reazioni cutanee deboli.

DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Sono state segnalate reazioni allergiche deboli non comuni e rari casi di reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Patologie muscoloscheletriche

Sono stati riferiti effetti precoci quali contrazione muscolare o crampi e parestesia.

Esami di laboratorio

Nella monoterapia è stato osservato un incremento transitorio da debole a moderato nei livelli sierici di una delle transaminasi, fosfatasi alcaline o bilirubina nel 9,2%, 8,1% e 1,8% dei pazienti, rispettivamente in assenza di metastasi epatiche in progressione.

Un aumento transitorio da debole a moderato dei livelli sierici di creatinina è stato osservato nel 7,3% dei pazienti.

Nella terapia d'associazione sono stati osservati livelli sierici transitori (di grado 1 e 2) di SGPT, SGOT, fosfatasi alcalina o bilirubine nel 15%, 11%, 11% e 10% dei pazienti, rispettivamente in assenza di una metastasi epatica in progressione. Livelli transitori di grado 3 sono stati osservati nello 0%, 0%, 0% e 1% dei pazienti, rispettivamente. Non è stato osservato alcun grado 4.

Molto raramente sono stati riportati casi di aumento di amilasi e/o lipasi

Sono stati segnalati rari casi di ipokaliemia o iponatriemia per la maggior parte correlati a diarrea e vomito.

Patologie del sistema nervoso

Ci sono state segnalazioni post marketing molto rare di disturbi transitori del linguaggio associati con l'infusione di irinotecan.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti casi di sovradosaggio a dosi circa doppie rispetto alla dose terapeutica raccomandata, potenzialmente fatali. Le reazioni avverse più significative riportate sono state la neutropenia grave e la diarrea grave. Non esiste un antidoto noto per irinotecan. Si deve adottare una terapia di supporto ottimale per impedire la disidratazione derivante dalla diarrea e per trattare le complicanze infettive.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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. Nella maggior parte dei tessuti è metabolizzato dalla carbossilesterasi a 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, si è visto che l'irinotecan e l'SN-38 non vengono riconosciuti significativamente dalla glicoproteina MDR-P e mostrano attività citotossica contro linee cellulari resistenti alla doxorubicina e alla vinblastina.

Inoltre, l'irinotecan possiede 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, adenocarcinomi gastrici ST-15 e SC-16). L'irinotecan è attivo anche contro i tumori che esprimono la glicoproteina MDR-P (leucemie P388 resistenti a vincristina e doxorubicina).

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

Dati clinici

Nella terapia di associazione per il trattamento di prima linea del carcinoma metastatico coloretale

In terapia di associazione con acido folinico e 5-fluorouracile

È stato condotto uno studio di fase III sul trattamento di prima linea di 385 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto, con somministrazione ogni 2 settimane (vedere paragrafo 4.2) oppure una volta alla settimana. Nel trattamento con somministrazione ogni 2 settimane, il primo giorno si somministra irinotecan alla dose di 180 mg/m² ogni 2 settimane, seguito da infusione di acido folinico (200 mg/m² in infusione endovenosa di 2 ore) e da 5-fluorouracile (400 mg/m² in bolo endovenoso, seguito da 600 mg/m² in infusione endovenosa di 22 ore). Il secondo giorno, l'acido folinico e il 5-fluorouracile vengono somministrati alle stesse dosi e con lo stesso schema. Nel trattamento settimanale, la somministrazione di 80 mg/m² di irinotecan è seguita da infusione di acido folinico (500 mg/m² in infusione endovenosa di 2 ore) e quindi di 5-fluorouracile (2300 mg/m² in infusione endovenosa di 24 ore) per 6 settimane.

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

	Regimi di associazione (n=198)		Schema settimanale (n=50)		Schema ogni 2 settimane (n=148)	
	Irinotecan +5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan +5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan +5-FU/FA	5-FU/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	

5-FU: 5-fluorouracile

FA: acido folinico

NS: non significativo

*: Come da analisi della popolazione per protocollo

Nello schema posologico settimanale, l'incidenza di diarrea grave è stata del 44,4% nei pazienti trattati in associazione con 5-FU/FA e del 25,6% nei pazienti trattati solamente con 5-FU/FA. L'incidenza di neutropenia grave [conta neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$ (<500 cellule/mm³)] è stata del 5,8% nei pazienti trattati con irinotecan in associazione con 5-FU/FA e del 2,4% nei pazienti trattati solamente con 5-FU/FA.

Inoltre, il tempo mediano al peggioramento definitivo del performance status è risultato significativamente più lungo nel gruppo trattato con irinotecan in associazione rispetto al gruppo 5-FU/FA (p=0,046).

In questo studio di fase III la qualità della vita è stata esaminata utilizzando il questionario EORTC QLQ-C30. Il tempo alla comparsa di un deterioramento definitivo è sempre stato maggiore nei gruppi trattati con irinotecan. L'evoluzione dello stato di salute globale/qualità della vita è stata lievemente migliore, anche se non significativamente, nel gruppo trattato con irinotecan in associazione, a sostegno del fatto che l'efficacia dell'irinotecan in associazione può essere ottenuta senza compromettere la qualità della vita.

Nella terapia di associazione con bevacizumab

Uno studio clinico controllato, randomizzato in fase III in doppio cieco ha valutato 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 di bevacizumab all'associazione di irinotecan/5-FU/FA ha portato a un incremento statisticamente significativo nella sopravvivenza totale. Il beneficio clinico, come osservato dalla sopravvivenza totale, è stato osservato in tutto il sottogruppo di pazienti specificato prima, inclusi quelli definiti per età, sesso, stato di salute,

locazione del tumore primario, numero di organi coinvolti e durata della malattia metastatica. Fare riferimento anche al riassunto delle caratteristiche del prodotto di bevacizumab. I risultati sull'efficacia dello studio AVF2107g sono riassunti nella tabella sotto.

	AVF2107g	
	Braccio 1 Irinotecan/5-FU/FA/Placebo	Braccio 2 Irinotecan/5-FU/FA/Avastin^a
Numero di pazienti	411	402
Sopravvivenza totale		
<i>Tempo mediano (mesi)</i>	15,6	20,3
<i>Intervallo di confidenza del 95%</i>	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
<i>Hazard ratio^b</i>		0,660
<i>Valore di p</i>		0,00004
Sopravvivenza senza progressione		
<i>Tempo mediano (mesi)</i>	6,2	10,6
<i>Hazard ratio</i>		0,54
<i>Valore di p</i>		<0,0001
Tasso di risposta globale		
<i>Percentuale (%)</i>	34,8	44,8
<i>CI 95%</i>	30,2 - 39,6	39,9 - 49,8
<i>Valore di p</i>		0,0036
Durata della risposta		
<i>Tempo mediano (mesi)</i>	7,1	10,4
<i>25-75 percentile (mesi)</i>	4,7 - 11,8	6,7 - 15,0

^a 5 mg/kg ogni 2 settimane.

^b Relativo al braccio di controllo.

Nella terapia in associazione con cetuximab:

EMR 62 202-013: questo studio randomizzato in pazienti con tumore metastatico al colon retto, i quali non avevano ricevuto prima un trattamento per la metastasi, ha confrontato l'associazione di cetuximab e irinotecan più 5-fluorouracile/acido folinico infusionali (5-FU/FA) (599 pazienti) alla stessa chemioterapia da sola (599 pazienti). La proporzione di pazienti con tumore con gene KRAS non mutato (wild-type) dalla popolazione di pazienti valutabili per lo stato di KRAS ha raggiunto il 64%.

I dati di efficacia ottenuti dallo studio sono riassunti nella tabella sotto:

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

CI = intervallo di confidenza, FOLFIRI = irinotecan più 5-FU/FA infusionali, ORR = percentuale complessiva di risposta (pazienti con risposta totale o parziale), PFS = tempo di sopravvivenza senza progressione.

Terapia di associazione con capecitabina

I dati emersi da uno studio randomizzato, controllato di fase III (CAIRO) supportano l'uso di capecitabina alla dose iniziale di 1000 mg/m² per 2 settimane ogni 3 settimane in associazione con irinotecan per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma coloretale metastatico. Un totale di 820 pazienti è stato randomizzato a ricevere un trattamento sequenziale (n=410) o di associazione (n=410). Il trattamento sequenziale consisteva in un trattamento di prima linea con capecitabina (1250 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni), una seconda linea con irinotecan (350 mg/m² al giorno 1) e una terza linea con l'associazione di capecitabina (1000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni) e oxaliplatino (130 mg/m² al giorno 1). Il trattamento di associazione consisteva in un trattamento di prima linea con capecitabina (1000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni) associato a irinotecan (250 mg/m² al giorno 1) (XELIRI) e una seconda linea con capecitabina (1000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni) più oxaliplatino (130 mg/m² al giorno 1). Tutti i cicli di trattamento sono stati somministrati a intervalli di 3 settimane. Nel trattamento di prima linea la sopravvivenza mediana libera da progressione nella popolazione intent-to-treat è stata di 5,8 mesi (95% IC, 5,1-6,2 mesi) per la capecitabina in monoterapia e 7,8 mesi (95% IC, 7,0-8,3 mesi; p=0,0002) per XELIRI.

I dati emersi da una interim analysis di uno studio multicentrico, randomizzato, controllato di fase II (AIO KRK 0604) supportano l'uso di capecitabina alla dose iniziale di 800 mg/m² per 2 settimane ogni 3 settimane in associazione con irinotecan e bevacizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma coloretale metastatico. Un totale di 115 pazienti è stato randomizzato al trattamento con capecitabina associato con irinotecan (XELIRI) e bevacizumab: capecitabina (800 mg/m² due volte al giorno per due settimane seguito da 7 giorni di riposo), irinotecan (200 mg/m² in infusione di 30 minuti al giorno 1 ogni 3 settimane) e bevacizumab (7,5 mg/kg in infusione da 30 a 90 minuti al giorno 1 ogni 3 settimane); un totale di 118 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina in associazione con oxaliplatino più bevacizumab: capecitabina (1000 mg/m² due volte al giorno per due settimane seguito da 7 giorni di riposo), oxaliplatino (130 mg/m² in infusione di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane) e bevacizumab (7,5 mg/kg in infusione da 30 a 90 minuti al giorno 1 ogni 3 settimane). La sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi nella popolazione intent-to-treat è stata pari all'80% (XELIRI più bevacizumab) verso il 74% (XELOX più bevacizumab). Il tasso di risposta globale (risposta completa più risposta parziale) è stato del 45% (XELOX più bevacizumab) verso il 47% (XELIRI più bevacizumab).

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

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

	Fase III					
	Irinotecan vs terapia di supporto			Irinotecan vs 5-FU		
	Irinotecan n=183	Terapia di supporto n=90	Valori p	Irinotecan n=127	5-FU n=129	Valori p
Sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p=0,03
Sopravvivenza a 12 mesi (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Sopravvivenza mediana (mesi)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: non applicabile

*: Differenza statisticamente significativa

Negli studi di fase II, condotti su 455 pazienti trattati con una somministrazione ogni 3 settimane, la sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi è risultata del 30% e la sopravvivenza mediana di 9 mesi. Il tempo mediano alla 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 125 mg/m², somministrata in infusione endovenosa in 90 minuti per quattro settimane consecutive, seguite da due settimane di riposo. In tali studi, il tempo mediano alla progressione è stato di 17 settimane e la sopravvivenza mediana è stata di 10 mesi. Un profilo di sicurezza simile è stato osservato su 193 pazienti trattati con lo schema di somministrazione settimanale alla dose iniziale di 125 mg/m² rispetto allo schema di una somministrazione ogni 3 settimane. Il tempo mediano di comparsa della prima evacuazione liquida è stato l'undicesimo giorno.

In associazione con cetuximab dopo fallimento della terapia citotossica che include irinotecan:

L'efficacia dell'associazione di cetuximab con irinotecan è stata verificata in due studi clinici. Un totale di 356 pazienti con tumore del colon retto metastatico che esprime il fattore EGFR e con i quali aveva fallito da poco la terapia citotossica che includeva irinotecan e che avevano un minimo stato di salute secondo l'indice di Karnofsky di 60, ma la maggior parte di quelli avevano uno stato di salute secondo l'indice di Karnofsky \geq di 80, hanno ricevuto il trattamento di associazione.

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

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

I dati di efficacia emersi da questi studi sono stati riassunti nella tabella sotto:

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 = grado di risposta alla malattia (pazienti con risposta totale o parziale o malattia stabile per almeno 6 settimane), ORR = percentuale complessiva di risposta (pazienti con risposta totale o parziale), OS = tempo di sopravvivenza totale, PFS = tempo di sopravvivenza senza progressione.

L'efficacia dell'associazione di cetuximab con irinotecan era superiore di quella di cetuximab impiegato in monoterapia, in termini di percentuale complessiva di risposta (ORR), grado di risposta della malattia (DCR) e tempo di sopravvivenza senza progressione (PFS). In uno studio randomizzato non sono stati dimostrati effetti sulla sopravvivenza totale (hazard ratio 0,91, p=0,48).

Dati farmacocinetici/farmacodinamici

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Durante uno studio di fase I su 60 pazienti nei quali è stato usato uno schema posologico con infusione endovenosa di 30 minuti, con dosi da 100 a 750 mg/m² ogni tre settimane, l'irinotecan ha mostrato un profilo di eliminazione bifasico o trifasico. La clearance plasmatica media è stata di 15 l/h/m² e il volume di distribuzione

allo stato stazionario (V_{ss}): 157 l/m². L'emivita plasmatica media della prima fase del modello trifasico è stata di 12 minuti, quella della seconda fase di 2,5 ore e quella della fase terminale è stata di 14,2 ore. L'SN-38 ha mostrato un profilo di eliminazione bifasico con un'emivita di eliminazione terminale media di 13,8 ore. La media delle concentrazioni plasmatiche massime dell'irinotecan e dell'SN-38, raggiunte alla fine dell'infusione della dose raccomandata di 350 mg/m², sono state 7,7 µg/ml e 56 ng/ml rispettivamente, con valori medi di AUC corrispondenti di 34 µg.h/ml e 451 ng.h/ml. È stata osservata un'ampia variabilità interindividuale dei parametri farmacocinetici soprattutto per l'SN-38.

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

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

Studi sul bilanciamento di massa e sul metabolismo con il farmaco marcato con ¹⁴C hanno mostrato che oltre il 50% di una dose somministrata per via endovenosa di irinotecan viene escreta come farmaco immodificato, il 33% del quale nelle feci, principalmente attraverso la bile e il 22% nelle urine.

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

- L'idrolisi attraverso la carbossilesterasi nel metabolita attivo SN-38. L'SN-38 è eliminato prevalentemente tramite glucuronidazione e successiva escrezione biliare e renale (meno dello 0,5% della dose di irinotecan). Il glucuronide dell'SN-38 è in seguito probabilmente idrolizzato nell'intestino.
- L'ossidazione dipendente dagli enzimi citocromo P450 3A che determinano 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 immodificato è presente nel plasma in concentrazione superiore a quella dei suoi metaboliti, nell'ordine APC, SN-38 glucuronide e SN-38. Solo l'SN-38 ha un'attività citotossica significativa.

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/m² di irinotecan determina una esposizione plasmatica del farmaco paragonabile a quella osservata dopo una dose di 350 mg/m² in pazienti neoplastici con normale funzionalità epatica.

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/m² (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 con irinotecan in topi, ratti e cani. Gli effetti tossici principali sono stati osservati nei sistemi emopoietico e linfatico. Nei cani è stata riportata diarrea ritardata associata ad atrofia e necrosi focale della mucosa intestinale. Nel cane è stata osservata anche alopecia.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- sorbitolo
- acido lattico
- acqua per preparazioni iniettabili
- idrossido di sodio (per regolazione del pH).

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità dei flaconcini non aperti è di 2 anni.

È stato dimostrato che la stabilità chimica e fisica del prodotto in uso è di 24 ore al di sotto dei 25°C e di 48 ore tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la prima apertura. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione in fase di utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e in genere non superano le 24 ore dai 2°C agli 8°C a meno che la ricostituzione/diluizione sia avvenuta in condizioni controllate e asettiche.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Non congelare.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Irinotecan Kabi 40 mg/2 ml e 100 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione: flaconcino da 6 ml di vetro tubolare ambra di tipo I, con chiusura sigillante in elastomero grigio da 20 mm, con foglio di alluminio per la protezione del sigillo da 20 mm.

Irinotecan Kabi 300 mg/15 ml concentrato per soluzione per infusione: flaconcino da 20 ml di vetro tubolare ambra di tipo I, con chiusura sigillante in elastomero grigio da

20 mm, con foglio di alluminio per la protezione del sigillo da 20 mm.

Irinotecan 500 mg/25 ml concentrato per soluzione per infusione: flaconcino da 30 ml di vetro tubolare ambra di tipo I, con chiusura sigillante in elastomero grigio da 20 mm, con foglio di alluminio per la protezione del sigillo da 20 mm.

Irinotecan Kabi 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione è disponibile nelle confezioni a flaconcino singolo da 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml 300 mg/15 ml e 500 mg/25 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

Solo per uso singolo. Come altri agenti antineoplastici, l'irinotecan deve essere manipolato con attenzione. È richiesto l'uso di occhiali, mascherina e guanti. È necessario che la diluizione venga eseguita in condizioni asettiche da personale adeguatamente addestrato in un'area apposita. Prendere le opportune precauzioni per evitare il contatto con la cute e le mucose.

Se una soluzione o una soluzione per infusione di irinotecan viene a contatto con la cute, lavare immediatamente e scrupolosamente con acqua e sapone. Se una soluzione o una soluzione per infusione di irinotecan viene a contatto con le mucose, lavare immediatamente con acqua.

Preparazione per la somministrazione dell'infusione per via endovenosa

Come con altri farmaci iniettabili, LA SOLUZIONE DI IRINOTECAN DEVE ESSERE PREPARATA IN MANIERA ASETTICA (vedere paragrafo 6.3).

Istruzioni per la diluizione

Irinotecan concentrato per soluzione per infusione è destinato alla somministrazione per infusione endovenosa solo dopo la diluizione con i diluenti raccomandati, una soluzione per infusione di sodio cloruro 0,9% oppure una soluzione per infusione di glucosio 5%. Aspirare in maniera asettica la quantità richiesta di irinotecan concentrato per soluzione per infusione dal flaconcino con una siringa graduata e iniettarla in una sacca o in un flacone per infusione da 250 ml. Mescolare l'infusione scrupolosamente mediante rotazione manuale.

Nel caso in cui nei flaconcini o dopo la ricostituzione si osservi un precipitato, il prodotto deve essere smaltito sulla base delle procedure standard per gli agenti citotossici.

Istruzioni di protezione per la preparazione di irinotecan soluzione per infusione.

1. È necessario l'uso di una camera di protezione ed è necessario indossare guanti e indumenti protettivi. Nel caso non sia disponibile una camera di protezione, è necessario utilizzare protezione oculare e una mascherina.
2. I contenitori aperti, come flaconcini per iniezione, flaconi per infusione, cannule usate, siringhe, cateteri, tubi e residui di citostatici devono essere considerati rifiuti pericolosi e devono essere smaltiti secondo le normative locali per la manipolazione dei RIFIUTI PERICOLOSI.
3. Attenersi alle seguenti istruzioni in caso di fuoriuscita:
 - indossare indumenti protettivi
 - raccogliere i vetri rotti e porli nel contenitore per i RIFIUTI PERICOLOSI
 - lavare le superfici contaminate abbondantemente con acqua fredda
 - asciugare scrupolosamente le superfici lavate e smaltire i materiali usati come RIFIUTI PERICOLOSI.

4. Nel caso di contatto di irinotecan con la cute, sciacquare la zona con acqua corrente e quindi lavare con acqua e sapone. In caso di contatto con le mucose, lavare la zona interessata scrupolosamente con acqua. In caso di malesseri, contattare un medico.
5. In caso di contatto di irinotecan con gli occhi, lavarli copiosamente con acqua. Contattare un oculista immediatamente.

Smaltimento

Tutti i materiali utilizzati per la preparazione, la somministrazione o che siano venuti in contatto con irinotecan devono essere smaltiti secondo le normative locali in materia di manipolazione dei farmaci citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road
Bordon, Hampshire
GU35 0NF, Regno Unito

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038398018/M - 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, flaconcino di vetro ambrato da 2 ml
038398020/M - 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, flaconcino di vetro ambrato da 5 ml
038398032/M - 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, flaconcino di vetro ambrato da 15 ml
038398044/M - 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, flaconcino di vetro ambrato da 25 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13 Ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2013