RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irinotecan Fresenius 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il concentrato contiene 20 mg/ml di irinotecan cloridrato, triidrato (equivalente a 17,33 mg/ml di irinotecan). I flaconcini di Irinotecan concentrato per soluzione per infusione contengono 40 mg, 100 mg o 300 mg o 500 mg di irinotecan cloridrato, triidrato.

Eccipienti con effetto noto:
Sorbitolo E420
Sodio
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione trasparente di colore giallo pallido.

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 ha avuto successo un regime terapeutico convenzionale contenente 5-fluorouracile.

L'irinotecan in associazione con cetuximab è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esprimente il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) KRAS wild - type che non sono stati trattati precedentemente per la malattia metastatica o dopo fallimento di terapia citotossica contenente irinotecan (vedere paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

L’irinotecan in associazione con 5-fluorouracile, acido folinico e bevacizumab è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma metastatico del colon o del retto.

Irinotecan in associazione con capecitabina, con o senza bevacizumab è indicato per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per pazienti adulti soltanto. Dopo la diluizione, Irinotecan deve essere infuso in una vena periferica o centrale.

Dosaggio raccomandato:
In monoterapia (per pazienti precedentemente trattati):
La dose raccomandata di irinotecan cloridrato triidrato è di 350 mg/m² somministrati per 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 precedentemente trattati):
La sicurezza e l’efficacia dell’irinotecan in associazione con 5-fluorouracile (5-FU) e acido folinico (FA) sono state determinate con il seguente schema di trattamento (vedere paragrafo 5.1):

- irinotecan più 5-FU/FA nello schema di trattamento ogni 2 settimane.

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

Per la posologia e il modo di somministrazione concomitante di cetuximab, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto del cetuximab.

Normalmente, viene utilizzata la stessa dose di irinotecan somministrata negli ultimi cicli del regime precedente contenente irinotecan. L’irinotecan non deve essere somministrato prima di 1 ora dopo la fine dell’infusione del cetuximab.

Per la posologia e il modo di somministrazione del bevacizumab, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto del bevacizumab.

Per il dosaggio e le modalità di somministrazione in combinazione con capecitabina, fare riferimento al paragrafo 5.1 e ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina.

Aggiustamento della dose

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

L'irinotecan deve essere somministrato dopo che tutti gli eventi avversi sono rientrati nei gradi 0 o 1 della scala NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) e quando è completamente risolta la diarrea associata al trattamento.

All'inizio di un'infusione successiva della terapia, le dosi di Irinotecan e di 5-FU, nei casi pertinenti, devono essere ridotte in accordo con il grado degli eventi avversi più gravi osservati nell'infusione precedente. Il trattamento deve essere ritardato di 1-2 settimane per permettere il ritorno alla normalità degli eventi avversi associati al trattamento.

In presenza dei seguenti eventi avversi, si deve applicare una riduzione del 15-20% della dose di irinotecan cloridrato triidrato e/o 5-FU, nei casi pertinenti:

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

Per le modificazioni della dose di cetuximab somministrato in associazione con l'irinotecan devono essere seguite le raccomandazioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto di questo farmaco.

In combinazione con capecitabina, per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni si raccomanda una riduzione della dose iniziale di capecitabina a 800 mg/m^2 due volte al giorno come riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina. Fare inoltre riferimento alle raccomandazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina per le modifiche del dosaggio in regime di combinazione.

Durata del trattamento
Il trattamento con irinotecan deve essere continuato fino a quando non si osserva una progressione oggettiva della malattia o una tossicità inaccettabile.

Popolazioni particolari

Pazienti con funzionalità epatica ridotta:
In monoterapia: i valori di bilirubina ematica [fino a 3 volte il limite superiore dell'intervallo normale (LSN)] in pazienti con Performance Status ≤2, devono determinare la dose iniziale di Irinotecan. In questi pazienti con iperbilirubinemia e tempo di protrombina superiori al 50%, l'eliminazione dell'irinotecan è ridotta (vedere paragrafo 5.2) e pertanto è maggiore il rischio di ematotossicità. Per questo motivo, in questa popolazione di pazienti, è necessario effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

- In pazienti con valori di bilirubina fino a 1,5 volte il limite superiore della norma, la dose consigliata di irinotecan cloridrato triidrato è 350 mg/m²,
- In pazienti con valori di bilirubina da 1,5 a 3 volte il limite superiore della norma, la dose consigliata di irinotecan cloridrato triidrato è 200 mg/m²,
- I pazienti con valori di bilirubina oltre 3 volte il limite superiore della norma non devono essere trattati con irinotecan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non sono disponibili dati in pazienti con insufficienza epatica trattati con irinotecan in associazione.

Pazienti con funzionalità renale ridotta:
L'irinotecan non è raccomandato per l'uso in pazienti con insufficienza renale, perché in questa popolazione non sono stati condotti studi specifici (Vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anziani:
Non sono stati condotti studi specifici di farmacocinetica negli anziani. A causa della maggiore frequenza di diminuzione delle funzioni biologiche, in questi pazienti la scelta della dose deve essere effettuata con cautela. Questi pazienti richiedono un controllo più intenso (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione:
Precauzioni da prendere prima della manipolazione o somministrazione del medicinale
Irinotecan è citotossico. Per le informazioni relative alla diluizione e le precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

Irinotecan non deve essere somministrato in bolo endovenoso o in infusione endovenosa inferiore a 30 minuti o superiore a 90 minuti.

4.3 Controindicazioni

- Malattia infiammatoria cronica intestinale e/o occlusione intestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Anamnesi di reazioni gravi di ipersensibilità all'irinotecan cloridrato triidrato o a uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Allattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Valori di bilirubina >3 volte il limite superiore della norma (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza midollare severa.
- Performance Status secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) >2.
- Uso concomitante con Erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.5)

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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 di cetuximab, bevacizumab o capecitabina, vedere le informazioni sul prodotto di questi medicinali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di Irinotecan deve essere riservato a unità specializzate nella somministrazione di chemioterapie citotossiche e deve essere somministrato soltanto sotto la supervisione di un medico qualificato nell'uso di chemioterapie antineoplastiche.

Data la natura e l'incidenza di eventi avversi, Irinotecan deve essere prescritto soltanto nei seguenti casi dopo la valutazione dei benefici previsti rispetto ai possibili rischi terapeutici:

- in pazienti che presentano un fattore di rischio, particolarmente quelli con un Performance Status OMS = 2.
- nei pochi rari casi in cui si prevede una scarsa aderenza dei pazienti alle raccomandazioni per il trattamento degli eventi avversi (necessità di trattamento antidiarroico immediato e prolungato associato all'assunzione di grandi quantità di liquidi alla comparsa della diarrea ritardata). Si raccomanda per questi pazienti una stretta sorveglianza in ospedale.

Quando Irinotecan è usato in monoterapia, viene generalmente somministrato secondo lo schema posologico ogni 3 settimane. Lo schema settimanale (vedere paragrafo 5) può essere tuttavia considerato come alternativa per i pazienti che richiedono un follow-up più attento o che sono particolarmente a rischio di neutropenia grave.

Diarrea ritardata

I pazienti devono essere consapevoli del rischio di comparsa di diarrea ritardata che può insorgere più di 24 ore dopo la somministrazione dell'irinotecan e in qualsiasi momento precedente il ciclo successivo. In monoterapia, il tempo mediano di comparsa della prima evacuazione liquida è stato il quinto giorno dopo l'infusione di irinotecan. I pazienti devono informare rapidamente il medico in caso di insorgenza della diarrea e iniziare immediatamente la terapia appropriata.

I pazienti a rischio maggiore di diarrea sono quelli precedentemente trattati con radioterapia addominale/pelvica, quelli con iperleucocitosi al basale, quelli con Performance Status ≥2 e le donne. Se non viene trattata appropriatamente, la diarrea può minacciare la sopravvivenza, particolarmente se il paziente è contemporaneamente neutropenico.

Appena compare la prima evacuazione di feci liquide, il paziente deve iniziare a bere grossi volumi di liquidi sotto forma di bevande contenenti elettroliti e deve essere iniziata immediatamente un'appropriata terapia antidiarroica. Il

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

trattamento antidiarroico sarà prescritto dal reparto nel quale è stato somministrato irinotecan. Dopo le dimissioni dall'ospedale, i pazienti devono avere a disposizione i farmaci prescritti, in modo che trattare la diarrea non appena questa insorga. I pazienti devono inoltre informare il proprio medico o il reparto che ha somministrato irinotecan della comparsa della diarrea.

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

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

Oltre al trattamento antibiotico, si raccomanda l'ospedalizzazione per la gestione della diarrea, nei seguenti casi:
- diarrea associata a febbre,
- diarrea grave (tale da richiedere l'idratazione per via endovenosa),
- diarrea persistente dopo 48 ore dall'inizio della terapia con alte dosi di loperamide.

La loperamide non deve essere somministrata come profilassi, anche nei pazienti che hanno avuto la diarrea ritardata nei cicli di terapia precedenti.

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

Ematologia
Negli studi clinici, la frequenza della neutropenia NCI CTC di grado 3 e 4 è stata significativamente maggiore nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza irradiazione pelvica/addominale rispetto a quelli che non avevano ricevuto tale irradiazione. I pazienti con livelli di bilirubina sierica totale basale di 1,0 mg/dl o più hanno anche avuto una significativamente maggiore probabilità di incorrere in neutropenia di grado 3 o 4 al primo ciclo rispetto a quelli con livelli di bilirubina meno di 1,0 mg/dl.

Durante il trattamento con irinotecan si consiglia il controllo settimanale completo dell'emocromo. I pazienti devono essere a conoscenza del rischio di neutropenia e del significato della febbre. La neutropenia febbrile (temperatura >38°C e conta dei neutrofili ≤1000 cellule/mm³) deve essere trattata urgentemente in ospedale con antibiotici ad ampio spettro per via endovenosa.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

Nei pazienti che hanno presentato eventi ematologici gravi, si raccomanda una riduzione della dose per le somministrazioni successive (vedere paragrafo 4.2).
Nei pazienti con diarrea grave è maggiore il rischio di infezioni e di tossicità ematologica. Nei pazienti con diarrea grave, deve essere effettuato il controllo completo dell'emocromo.

Insufficienza epatica
Devono essere effettuati gli esami di funzionalità epatica al basale e prima di ogni ciclo di trattamento.
Il monitoraggio settimanale dell'emocromo deve essere condotto nei pazienti con valori di bilirubina da 1,5 a 3 volte il limite superiore della norma, a causa della riduzione dell'eliminazione di irinotecan (vedere paragrafo 5.2) e aumentando quindi il rischio di ematotossicità in questa popolazione. Per i pazienti con valore di bilirubina >3 volte il limite superiore della norma vedere il paragrafo 4.3.

Nausea e vomito
Si raccomanda un trattamento profilattico con antiemetici prima di ciascun trattamento con irinotecan. Sono stati riferiti frequentemente episodi di nausea e vomito. I pazienti con vomito associato a diarrea ritardata devono essere ricoverati in ospedale appena possibile per il trattamento.

Sindrome colinergica acuta
Se insorge la sindrome colinergica acuta (definita come diarrea precoce associata a diversi altri segni e sintomi, come sudorazione, crampi addominali, miosi e salivazione), deve essere somministrata atropina solfato (0,25 mg per via sottocutanea) a meno che siano presenti controindicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.8).

Questi sintomi possono essere osservati durante o subito dopo l'infusione di irinotecan, si pensa siano correlati all'attività anticolinesterasica del precursore di irinotecan e ci si aspetta che si verifichino più frequentemente con dosi più elevate di irinotecan.

Usare con cautela nei pazienti con asma. Nei pazienti che hanno presentato una sindrome colinergica acuta e grave, con le dosi successive di irinotecan è consigliato l'uso profilattico di atropina solfato.

Patologie respiratorie
La malattia polmonare interstiziale che si presenta come infiltrati polmonari è non comune durante la terapia con irinotecan. La malattia polmonare interstiziale può essere fatale. I fattori di rischio possibilmente associati allo sviluppo della malattia polmonare interstiziale comprendono l'uso di farmaci pneumotossici, terapia radioattiva e fattori stimolanti le colonie.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

I pazienti con fattori di rischio devono essere attentamente monitorati per i sintomi respiratori prima e durante la terapia con irinotecan.

Stravaso
Irinotecan non è un noto vescicante, ma è necessario applicare attenzione per evitare lo stravaso e monitorare la sede dell'infusione per segni di infiammazione. Nel caso in cui si verificasse lo stravaso, si raccomanda di lavare la sede dell'infusione e applicare del ghiaccio.

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

Malattia infiammatoria cronica intestinale e/o occlusione intestinale
I pazienti non devono essere trattati con Irinotecan fino alla risoluzione dell'occlusione intestinale (vedere paragrafo 4.3).

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

Terapia di irradiazione
I pazienti che hanno precedentemente ricevuto irradiazione pelvica/addominale sono ad aumentato rischio di mielosoppressione dopo la somministrazione di irinotecan. I medici devono usare cautela nel trattamento di pazienti con una precedente vasta irradiazione (ad esempio > 25% del midollo osseo irradiato ed entro 6 settimane prima dell'inizio del trattamento con irinotecan). A questa popolazione si può applicare un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Patologie cardiache
Eventi ischemici miocardici sono stati osservati dopo la terapia con irinotecan, soprattutto in pazienti con malattia cardiaca di base, altri fattori di rischio conosciuti per la malattia cardiaca, o previa chemioterapia citotossica (vedere paragrafo 4.8)
Di conseguenza, i pazienti con noti fattori di rischio devono essere sottoposti a stretto monitoraggio, e devono essere adottate le misure per cercare di ridurre al minimo tutti i fattori di rischio modificabili (ad es., fumo, ipertensione e iperlipidemia).

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

Patologie vascolari
Irinotecan è stato raramente associato ad eventi tromboembolici (embolia polmonare, trombosi venosa e tromboembolia arteriosa) in pazienti con fattori di rischio multipli, in aggiunta alla neoplasia sottostante.

Effetti immunosoppressivi/maggiore suscettibilità alle infezioni
La somministrazione di vaccini vivi o vivi-attenuati nei pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici, incluso irinotecan, può provocare infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti che ricevono irinotecan. I vaccini morti o inattivati possono essere somministrati; la risposta a questi vaccini può essere tuttavia diminuita.

Altri
Poiché questo medicinale contiene sorbitolo, non è idoneo per pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio. Sono stati osservati casi infrequenti di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza circolatoria in pazienti che hanno presentato episodi di disidratazione associati a diarrea e/o vomito, o sepsi.

È necessario l'uso di un metodo anticoncezionale sia durante che per almeno tre mesi dopo il termine della terapia .

La somministrazione concomitante dell'irinotecan con un forte inibitore (ad es. chetoconazolo) o induttore (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, Erba di San Giovanni) del CYP3A4 può modificare il metabolismo dell'irinotecan e deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 0,8 ml, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Non si possono escludere interazioni tra l'irinotecan e i farmaci bloccanti neuromuscolari. Poiché l'irinotecan possiede un'attività anticolinesterasica, i farmaci ad attività anticolinesterasica possono prolungare gli effetti di blocco neuromuscolare del suxametonio e antagonizzare il blocco neuromuscolare prodotto da farmaci non depolarizzanti.

Diversi studi hanno dimostrato 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 glucuronato e ridotti effetti farmacodinamici. Gli effetti di questi farmaci anticonvulsivanti erano testimoniati da una riduzione dell'AUC del SN-38 e del SN-38G del 50% o più. Oltre all'induzione degli enzimi del citocromo P450 3A, la maggiore glucuronizzazione e maggiore escrezione biliare possono avere un ruolo nel ridurre la concentrazione di irinotecan e dei suoi metaboliti.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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 chetoconazolo ha prodotto una riduzione dell'AUC dell'APC dell'87% e un aumento dell'AUC del SN-38 del 109% rispetto all'irinotecan somministrato in monoterapia.

Deve essere esercitata cautela nei pazienti che assumono contemporaneamente farmaci di cui è nota l'inibizione (ad es. chetoconazolo) o l'induzione (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) del metabolismo del farmaco tramite il citocromo P450 3A4. La somministrazione concomitante di irinotecan con un inibitore/induttore di questo percorso metabolico può alterare il metabolismo dell'irinotecan e deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4).

In un piccolo studio di farmacocinetica (n=5), in cui è stato somministrato Irinotecan 350 mg/m^2 contemporaneamente a 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 (*Hypericum perforatum*) riduce i livelli plasmatici di SN-38. Di conseguenza, l'Erba di San Giovanni non deve essere somministrata con l'irinotecan (vedere paragrafo 4.3).

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

Atazanavir solfato. La somministrazione concomitante di atazanavir solfato, un inibitore del CYP3A4 e dell'UGT1A1, può potenzialmente accrescere l'esposizione sistemica a SN-38, il metabolita attivo di irinotecan. Questo fatto deve essere preso in considerazione dai medici quando effettuano la somministrazione concomitante di questi medicinali.

Interazioni comuni a tutti i medicinali citotossici
L'uso di anticoagulanti è comune a causa del rischio maggiore di eventi trombotici nelle patologie tumorali. Se è indicata la terapia anticoagulante con gli antagonisti della vitamina K, è necessaria una maggiore frequenza del monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio) a causa del loro stretto indice terapeutico, dell'elevata variabilità intra-individuale della trombogenicità ematica e della possibilità di interazione tra gli anticoagulanti orali e la chemioterapia antitumorale.

Uso concomitante controindicato
- Vaccino contro la febbre gialla: rischio di reazione fatale generalizzata ai vaccini

Uso concomitante non raccomandato
- Vaccini vivi attenuati (salvo il vaccino contro la febbre gialla): rischio di patologia sistemica, possibilmente fatale (ad es. infezioni). Questo rischio è

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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).

maggiore nei soggetti che sono già immunosoppressi dalla loro patologia di base.

Utilizzare un vaccino inattivato, se disponibile (poliomielite)
- Fenitoina: rischio di esacerbazione di convulsioni derivanti dal ridotto assorbimento digestivo della fenitoina causato dai farmaci citotossici o rischio di aumento della tossicità dovuta all'incremento del metabolismo epatico causato dalla fenitoina.

Uso concomitante da prendere in considerazione
- Ciclosporina, Tacrolimus: eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne
Le donne in età fertile e gli uomini devono usare un contraccettivo efficace durante il trattamento e rispettivamente fino ad 1 mese e 3 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza
Non sono disponibili informazioni sull'uso di Irinotecan nelle donne in gravidanza. L'irinotecan si è dimostrato embriotossico, e teratogeno negli animali. Pertanto, sulla base dei risultati forniti dagli studi sugli animali e sul meccanismo d'azione di irinotecan, Irinotecan non dovrebbe essere usato durante la gravidanza, salvo nei casi chiaramente necessari.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

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

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 seguenti la somministrazione di irinotecan, e di non guidare o non utilizzare macchinari nel caso in cui insorgano questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

STUDI CLINICI
I dati relativi alle reazioni avverse sono stati ampiamente raccolti da studi nel tumore del colon-retto metastatico; le frequenze sono presentate di seguito. Le reazioni avverse per altre indicazioni ci si aspetta siano simili a quelle per il cancro del colon-retto.

Le più comuni (≥ 1/10) reazioni avverse dose-limitanti di irinotecan sono la diarrea ritardata (che si verifica dopo più di 24 ore dalla somministrazione) e malattie del sangue, tra cui neutropenia, anemia e trombocitopenia.

La neutropenia è un effetto tossico dose-limitante. La neutropenia era reversibile e non cumulativa; il giorno medio al nadir è stato di 8 giorni qualunque sia l'uso in monoterapia o in terapia di combinazione.

Molto comunemente è stata osservata sindrome colinergica acuta transitoria.

I sintomi principali sono stati descritti come diarrea precoce e vari altri sintomi come dolore addominale, sudorazione, miosi e aumento della salivazione che si verificano durante o entro le prime 24 ore dopo l'infusione di irinotecan. Questi sintomi scompaiono dopo la somministrazione di atropina (vedere paragrafo 4.4).

MONOTERAPIA
Le seguenti reazioni avverse considerate come possibilmente o probabilmente associate alla somministrazione di irinotecan sono state segnalate a partire da 765 pazienti trattati con la dose raccomandata di 350 mg/m^2 in monoterapia.
In ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000).

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

Reazioni avverse segnalate con irinotecan in monoterapia (schema con 350 mg/m^2 ogni 3 settimane)		
Classificazione Sistema Organo MedDRA	**Categoria di frequenza**	**Termine appropriato**
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia
	Molto comune	Anemia
	Comune	Trombocitopenia
	Comune	Neutropenia febbrile
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Diminuzione dell'appetito
Patologie del Sistema nervoso	Molto comune	Sindrome colinergica
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
	Molto comune	Vomito
	Molto comune	Nausea
	Molto comune	Dolore addominale
	Comune	Costipazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia (reversibile)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Infiammazione alle mucose
	Molto comune	Piressia
	Molto comune	Astenia
Esami diagnostici	Comune	Aumento della creatinina ematica
	Comune	Aumento della transaminasi (SGPT e SGOT)
	Comune	Aumento della bilirubina
	Comune	Aumento della fosfatasi alcalina ematica

Descrizione delle reazioni avverse selezionate (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.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

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

La **costipazione** è stata osservata in meno del 10% dei pazienti.

La **neutropenia** è stata osservata nel 78,7% dei pazienti ed è risultata grave (conta neutrofili < 500 cellule/mm³) nel 22,6% dei pazienti. Dei cicli valutabili, il 18% presentano conta dei neutrofili al di sotto di 1000 cellule/mm³ incluso un 7,6% con conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³.

Il recupero totale è stato solitamente ottenuto entro il giorno 22.

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 (nel 2,5% dei cicli) e sono stati associati a neutropenia grave in circa il 5,3% dei pazienti (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 < 8 g/dl e 0,9% con emoglobina < 6,5 g/dl).

Trombocitopenia (< 100.000 cellule/mm³) è stata osservata nel 7,4% dei pazienti e nell'1,8% dei cicli; nello 0,9% dei casi e nello 0,2% dei cicli la conta delle piastrine è risultata ≤ 50.000 cellule/mm³.

Quasi tutti i pazienti hanno mostrato un recupero al giorno 22.

Sindrome colinergica acuta
La sindrome colinergica acuta transitoria grave è stata osservata nel 9% dei pazienti trattati in monoterapia.

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

Esami di laboratorio
E' stato osservato un incremento transitorio da lieve a moderato nei livelli sierici delle transaminasi, della fosfatasi alcalina o della bilirubina rispettivamente nel 9,2%, 8,1% e 1,8% dei pazienti, in assenza di metastasi epatiche in progressione.

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

TERAPIA DI ASSOCIAZIONE

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

Le reazioni avverse descritte 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, sono state riportate ulteriori reazioni avverse rispetto a quelli attesi con cetuximab (nell'88% come rash acneiforme). Per le informazioni sulle reazioni avverse di irinotecan in associazione con cetuximab, fare riferimento anche ai loro rispettivi riassunti 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.

L'ipertensione di grado 3 è stato il rischio significativo principale coinvolto con l'aggiunta di bevacizumab al bolo irinotecan/5-FU/AF. Inoltre, vi è stato un piccolo aumento negli eventi avversi da chemioterapia di grado 3/4 di diarrea e leucopenia con questo regime rispetto ai pazienti trattati con bolo di irinotecan/5-FU/FA da solo. Per altre informazioni sulle reazioni avverse in associazione con bevacizumab, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di bevacizumab.

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

I dati di sicurezza delle reazioni avverse da studi clinici dimostrano molto comunemente eventi avversi di grado 3 o 4 osservati da NCI possibilmente o probabilmente correlati, nel sangue e sistema linfatico, disturbi gastrointestinali e della pelle e del tessuto sottocutaneo secondo la Classificazione Sistema Organo MedDRA.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

Le seguenti reazioni avverse considerate essere possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di irinotecan sono state riportate da 145 pazienti trattati con irinotecan in terapia di associazione con 5-FU/FA somministrato ogni due settimane alla dose raccomandata di 180 mg/m^2.

Reazioni avverse segnalate con irinotecan in terapia di associazione (schema con 180 mg/m^2 ogni 2 settimane)		
Classificazione Sistema Organo MedDRA	**Categoria di frequenza**	**Termine appropriato**
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione
Patologie del Sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia
	Molto comune	Neutropenia
	Molto comune	Anemia
	Comune	Neutropenia febbrile
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Diminuzione dell'appetito
Patologie del Sistema nervoso	Molto comune	Sindrome colinergica
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
	Molto comune	Vomito
	Molto comune	Nausea
	Comune	Dolore addominale
	Comune	Costipazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia (reversibile)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Infiammazione alle mucose
	Molto comune	Astenia
	Comune	Piressia
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento della transaminasi (SGPT e SGOT)
	Molto comune	Aumento della bilirubina
	Molto comune	Aumento della fosfatasi alcalina ematica

Descrizione delle reazioni avverse selezionate (terapia di associazione)

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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 **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.

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

È stata osservata **costipazione** correlata a irinotecan e/o loperamide nel 3,4% dei pazienti.

La neutropenia è stata osservata nell'82,5% dei pazienti ed era grave (conta neutrofili < 500 cellule/mm³) nel 9,8% dei pazienti.
Dei cicli valutabili, il 67,3% hanno presentato conta dei neutrofili al di sotto di 1.000 cellule/mm³ incluso un 2,7% con conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³. 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 < 8 g/dl).

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

Sindrome colinergica acuta
È stata osservata sindrome colinergica acuta nell'1,4% dei pazienti trattati in terapia di associazione.

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

Esami di laboratorio
Nella terapia d'associazione sono stati osservati livelli sierici transitori (di grado 1 e 2) di SGPT, SGOT, fosfatasi alcalina o bilirubina 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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 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.

ALTRI EVENTI AVVERSI RIPORTATI NEGLI STUDI CLINICI CON SCHEMA POSOLOGICO SETTIMANALE PER IRINOTECAN

I seguenti ulteriori eventi correlati al farmaco sono stati riportati in studi clinici con irinotecan: dolore, sepsi, disturbi rettali, GI Monilia, ipomagnesiemia, eruzioni cutanee, segni sulla pelle, disturbi della deambulazione, confusione, cefalea, sincope, vampate di calore, bradicardia, infezione del tratto urinario, dolore al seno, aumento della GGT, stravaso e sindrome da lisi tumorale, disturbi cardiovascolari (angina pectoris, arresto cardiaco, infarto del miocardio, ischemia miocardica, disturbi vascolari periferici, disturbi vascolari) e eventi tromboembolici (trombosi arteriosa, infarto cerebrale, accidente cerebrovascolare, profonde tromboflebiti, embolia degli arti inferiori, embolia polmonare, tromboflebite, trombosi e morte improvvisa). (Vedere paragrafo 4.4.)

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

Classificazione Sistema Organo MedDRA	**Termine preferito**
Infezioni e infestazioni	• Colite Pseudomembranosa una delle quali è stata documentata batteriologicamente (*Clostridium difficile*) • Sepsi
Patologie del Sistema emolinfopoietico	• Trombocitopenia periferica con anticorpi antipiastrinici
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	• Disidratazione (dovuta a diarrea e vomito) • Ipovolemia
Disturbi del Sistema immunitario	• Reazione di ipersensibilità • Reazione anafilattica
Patologie del Sistema nervoso	• Disturbi del linguaggio in generale di natura transitoria, in alcuni casi l'evento è stato attribuito alla sindrome colinergica osservata durante o subito dopo l'infusione di irinotecan • Parestesia

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

Classificazione Sistema Organo MedDRA	Termine preferito
Patologie cardiache	• Ipertensione (durante o dopo l'infusione) • Arresto cardio circolatorio*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	• La malattia polmonare interstiziale che si manifesta come infiltrati polmonari non è comune durante la terapia con irinotecan; sono stati segnalati effetti precoci come dispnea (vedere paragrafo 4.4).
	• Dispnea (vedere paragrafo 4.4) • Singhiozzo
Patologie gastrointestinali	• Ostruzione intestinale • Ileo: sono stati riportati anche casi di ileo senza precedenti coliti • Megacolon • Emorragia gastrointestinale • Colite; in alcuni casi la colite è stata complicata da ulcere, sanguinamento, ileo o infezione. • Tiflite • Colite ischemica • Colite ulcerativa • Emorragia gastrointestinale • Enzimi pancreatici elevati sintomatici o asintomatici • Perforazione intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	• Reazioni cutanee
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	• Reazione nel sito di infusione
Esami diagnostici	• Aumento dell'amilasi ematica • Lipasi aumentata • Ipocaliemia • Iponatriemia prevalentemente correlata a diarrea e vomito • Aumenti dei livelli sierici di transaminasi (i.e. AST e ALT) sono stati segnalati molto raramente in assenza di metastasi epatiche progressive
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	• Contrazioni muscolari o crampi

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

Classificazione Sistema Organo MedDRA	Termine preferito
Patologie renali e urinarie	• Insufficienza renale e insufficienza renale acuta in genere in pazienti che si infettano e/o volume ridotto da gravi tossicità gastrointestinali* • Insufficienza renale*
Patologie vascolari	• Ipotensione*
* infrequenti casi di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardio circolatoria sono state osservate in pazienti che hanno avuto episodi di disidratazione associata a diarrea e/o vomito o sepsi	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio con dosi fino approssimativamente il doppio della dose terapeutica raccomandata, che possono essere fatali. Le reazioni avverse segnalate più significative sono state neutropenia severa e diarrea severa. Non sono disponibili antidoti noti per l'irinotecan. È necessario istituire la massima cura di supporto per prevenire la disidratazione dovuta alla diarrea e per trattare le complicazioni infettive.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Inibitore citostatico della topoisomerasi I. 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. Viene metabolizzato dalla carbossilesterasi nella maggior parte dei tessuti in SN-38, che è risultato più attivo dell'irinotecan sulla topoisomerasi I purificata e più citotossico dell'irinotecan contro diverse linee cellulari di tumori murini e

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

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 risultata 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 manifestano attività citotossica contro le linee cellulari resistenti alla doxorubicina e alla vinblastina.

L'irinotecan ha inoltre un'ampia attività antitumorale in vivo contro modelli di tumori 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 inoltre attivo 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 colorettale.

Terapia in associazione con acido folinico e 5-fluorouracile

È stato condotto uno studio di fase III su 385 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto non trattati precedentemente, trattati con lo schema di trattamento ogni 2 settimane (vedere paragrafo 4.2) o settimanale. Nel regime con somministrazione ogni 2 settimane, al giorno 1, la somministrazione di Irinotecan alla dose di 180 mg/m² una volta ogni 2 settimane è seguita dall'infusione di acido folinico (200 mg/m² in un'infusione endovenosa di 2 ore) e 5-fluorouracile (400 mg/m² come bolo endovenoso, seguiti da 600 mg/m² in un'infusione endovenosa di 22 ore). Al giorno 2 sono somministrati acido folinico e 5-fluorouracile alle stesse dosi e con lo stesso schema. Nello schema settimanale, la somministrazione di irinotecan alla dose di 80 mg/m² è seguita dall'infusione di acido folinico (500 mg/m² in un'infusione endovenosa di 2 ore) e poi da 5-fluorouracile (2300 mg/m² in un'infusione endovenosa di 24 ore) per 6 settimane.

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

	Regimi combinati	Schema settimanale	Schema ogni 2

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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).

	(n=198)		(n=50)		settimane (n=148)	
	Irinotecan +5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan +5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan +5-FU/FA	5-FU/FA
Tasso 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 medio 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 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 medio al fallimento del trattamen	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

to (mesi)						
valore di p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediana di sopravvivenza (mesi)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
valore di p	p=0,028		NS		p=0,041	

5-FU: 5-fluorouracile
FA: acido folinico
NS: non significativo
*: Come dall'analisi della popolazione secondo il protocollo

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

Inoltre il tempo mediano per definire il deterioramento del Performance Status è risultato significativamente più lungo nel gruppo trattato con irinotecan in associazione rispetto al gruppo trattato con 5-FU/FA (p=0,046) in monoterapia.

La qualità della vita è stata esaminata in questo studio di fase III utilizzando il questionario EORTC QLQ-C30. Il tempo di comparsa di un deterioramento definitivo è avvenuto sempre più tardi nei gruppi trattati con irinotecan. L'evoluzione dello stato di salute globale/qualità della vita è risultata lievemente migliore, anche se non significativamente, nel gruppo trattato con irinotecan in associazione, che dimostra che è possibile raggiungere l'efficacia di irinotecan in associazione senza influire sulla qualità di vita.

In associazione con bevazicumab
Uno studio clinico di fase III randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo ha valutato il bevacizumab in associazione con irinotecan/5-FU/FA come trattamento di prima linea per il carcinoma metastatico del colon o del retto (studio AVF2107g). L'aggiunta di bevacizumab all'associazione di irinotecan/5-FU/FA ha prodotto un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale. Il beneficio clinico, misurato dalla sopravvivenza globale, è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti pre-specificati, inclusi quelli definiti

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

da età, sesso, Performance Status, sede del tumore primario, numero di organi coinvolti e durata della malattia metastatica. Vedere anche il riassunto delle caratteristiche del prodotto del bevacizumab. I risultati in termini di 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 globale		
Tempo mediano (mesi)	15,6	20,3
Intervallo di confidenza 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Rapporto di rischio[b]		0,660
valore di p		0,00004
Sopravvivenza libera da progressione		
Tempo mediano (mesi)	6,2	10,6
Rapporto di rischio		0,54
valore di p		<0,0001
Tasso di risposta complessivo		
Tasso (%)	34,8	44,8
Intervallo di confidenza 95%	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
valore di p		0,0036
Durata della risposta		
Tempo mediano (mesi)	7,1	10,4
25–75 percentile (mesi)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

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

Terapia in associazione con cetuximab
EMR 62 202-013: Questo studio randomizzato in pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto che non avevano ricevuto la terapia precedente per la malattia metastatica, ha confrontato l'associazione di cetuximab e irinotecan, più l'infusione di 5-fluorouracile/acid folinico (5-FU/FA) (599 pazienti) alla stessa chemioterapia da sola (599 pazienti). La percentuale dei pazienti con tumori KRAS wild-type dalla popolazione di pazienti valutabili per lo stato KRAS costituiva il 64%.
I dati dell'efficacia generati in questo studio sono riassunti nella seguente tabella:

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

CI = intervallo di confidenza, FOLFIRI = irinotecan più infusione di 5-FU/FA, ORR = objective response rate, percentuale di risposta obiettiva (i pazienti con risposta completa o risposta parziale), PFS = tempo di sopravvivenza libera da malattia (progression-free survival)

Terapia in associazione con capecitabina
I dati forniti da uno studio randomizzato, controllato, di Fase III (CAIRO) supporta l'uso di capecitabina a una dose iniziale di 1000 mg/m^2 per 2 settimane ogni 3 settimane in associazione con irinotecan per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico. 820 pazienti sono stati randomizzati per ricevere o il trattamento sequenziale (n=410) o il trattamento in associazione (n=410). Il trattamento sequenziale consisteva nel trattamento di prima linea con capecitabina (1250 mg/m^2 due volte al giorno per 14 giorni), irinotecan in seconda linea (350 mg/m^2 al giorno 1), e l'associazione di terza linea di capecitabina (1000 mg/m^2 due volte al giorno

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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 14 giorni) con oxaliplatino (130 mg/m^2 al giorno 1). Il trattamento in associazione consisteva nel trattamento di prima linea di capecitabina (1000 mg/m^2 due volte al giorno per 14 giorni) in associazione con irinotecan (250 mg/m^2 al giorno 1) (XELIRI) e capecitabina in seconda linea (1000 mg/m^2 due volte al giorno per 14 giorni), più oxaliplatino (130 mg/m^2 al giorno 1). Tutti i cicli di trattamento sono stati somministrati a intervalli di 3 settimane. Nel trattamento di prima linea la sopravvivenza libera da progressione mediana nella popolazione ITT (intent-to-treat) è stata di 5,8 mesi (95% CI, 5,1 -6,2 mesi) per capecitabina in monoterapia e 7,8 mesi (95% CI, 7,0-8,3 mesi) per XELIRI (p=0,0002).

I dati forniti da un'analisi intermedia di uno studio multicentrico, randomizzato, controllato di Fase II (AIO KRK 0604) supporta l'utilizzo della capecitabina a una dose iniziale di 800 mg/m^2 per 2 settimane ogni 3 settimane in associazione con irinotecan e bevacizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico. 115 pazienti sono stati randomizzati per ricevere il trattamento con capecitabina in associazione con irinotecan (XELIRI) e bevacizumab: capecitabina (800 mg/m^2 due volte al giorno per due settimane seguita da un periodo di riposo di 7 giorni), irinotecan (200 mg/m^2 in infusione di 30 minuti al giorno 1 ogni 3 settimane), e bevacizumab (7.5 mg/kg in infusione della durata da 30 a 90 minuti al giorno 1 ogni 3 settimane); un totale di 118 pazienti sono stati randomizzati per ricevere il trattamento con capecitabina in associazione con oxaliplatino più bevacizumab: capecitabina (1000 mg/m^2 due volte al giorno per due settimane seguita da un periodo di riposo di 7 giorni), oxaliplatino (130 mg/m^2 in infusione della durata di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane), e bevacizumab (7,5 mg/kg in infusione della durata da 30 a 90 minuti al giorno 1 ogni 3 settimane). La sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi nella popolazione ITT (intent-to-treat) è risultata pari all'80% (XELIRI più bevacizumab) rispetto al 74% (XELOX più bevacizumab). La percentuale di risposta complessiva (risposta completa più risposta parziale) è stata pari al 45% (XELOX più bevacizumab) rispetto al 47% (XELIRI più bevacizumab).

<u>In monoterapia per la terapia di seconda linea del carcinoma del colon-retto metastatico:</u>

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

	Fase III	
	Irinotecan versus terapia di supporto	Irinotecan versus 5-FU

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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).

	Irinotecan n=183	Terapia di supporto n=90	valore di p	Irinotecan n=127	5-FU n=129	valore di p
Sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi (%)	NP	NP		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

NP: Non pertinente
*: Differenza statisticamente significativa

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

Inoltre, sono stati condotti studi non comparativi di fase II su 304 pazienti trattati secondo uno schema di trattamento settimanale, alla dose di 125 mg/m² somministrata in infusione endovenosa di oltre 90 minuti per 4 settimane consecutive, seguite da 2 settimane di riposo. In questi 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 in 193 pazienti trattati con lo schema di trattamento settimanale alla dose iniziale di 125 mg/m², rispetto allo schema di trattamento ogni 3 settimane. Il tempo mediano di comparsa della prima evacuazione liquida è stato l'undicesimo giorno.

In associazione con cetuximab dopo il fallimento della terapia citotossica comprendente irinotecan:
L'efficacia dell'associazione di cetuximab con irinotecan è stata studiata in due studi clinici. Un totale di 356 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esprimente EGFR che avevano recentemente fallito la terapia citotossica comprendente irinotecan e che avevano un Performance Status minimo di Karnofsky di 60, ma la maggior parte dei quali aveva un Performance Status di Karnofsky di ≥80 hanno ricevuto la terapia in associazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

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 aperto a singolo braccio ha studiato la terapia in associazione in 138 pazienti.

I dati di efficacia forniti da questi studi sono riassunti sotto:

Studio	N	ORR		DCR		PFS (mesi)		OS (mesi)	
		n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%
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 = tasso di controllo della malattia (pazienti con risposta completa, risposta parziale, o malattia stabile per almeno 6 settimane), ORR = tasso di risposta obiettivo (pazienti con risposta completa o risposta parziale), OS = tempo di sopravvivenza globale, PFS = sopravvivenza libera da progressione

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

Dati farmacocinetici/farmacodinamici

L'intensità delle principali tossicità incontrate con l'irinotecan (ad es., leuconeutropenia e diarrea) è correlata alla concentrazione (AUC) del farmaco progenitore e del metabolita SN-38. Sono state osservate correlazioni significative tra la tossicità ematologica (riduzione di globuli bianchi e neutrofili al valore minimo) o intensità della diarrea e i valori di AUC sia dell'irinotecan sia del metabolita SN-38 in monoterapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

Pazienti con ridotta attività di UGT1A1

La uridina difosfato-glucuronosil transferasi 1A1 (UGT1A1) è coinvolta nella disattivazione metabolica del SN-38, il metabolita attivo dell'irinotecan nel SN-38 glucuronide inattivo (SN-38G). Il gene UGT1A1 è altamente polimorfico, risultante in capacità metaboliche varianti tra gli individui. Una variazione specifica del gene UGT1A1 comprende un polimorfismo nella regione del promotore, nota come la variante UGT1A1*28. Questa variante e altri deficit congeniti nell'espressione dell'UGT1A1 (come la sindrome di Crigler-Najjar e la sindrome di Gilbert) sono associati ad una riduzione dell'attività di questo enzima. I dati forniti da una meta-analisi indicano che i soggetti con la sindrome di Crigler-Najjar (tipi 1 e 2) o quelli che sono omozigoti per l'allele UGT1A1*28 (sindrome di Gilbert) hanno un rischio maggiore di tossicità ematologica (gradi 3 e 4) dopo la somministrazione di irinotecan a dosi moderate o alte (>150 mg/m^2). Non è stato stabilito un rapporto tra il genotipo UGT1A1 e l'insorgenza di diarrea indotta da irinotecan.

Ai pazienti di cui è nota l'omozigosità per il gene UGT1A1*28 deve essere somministrata la dose iniziale di irinotecan normalmente indicata. Questi pazienti devono essere, tuttavia, monitorati per le tossicità ematologiche. Una dose iniziale ridotta di irinotecan deve essere considerata per i pazienti che hanno avuto una previa tossicità ematologica con la terapia precedente. L'esatta riduzione della dose iniziale in questa popolazione di pazienti non è stata stabilita e qualsiasi modificazione successiva della dose deve essere basata sulla tollerabilità del trattamento da parte del paziente (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

I dati non sono attualmente sufficienti per giungere a una conclusione sull'utilità clinica della genotipizzazione di UGT1A1.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio di fase I su 60 pazienti, nei quali è stato usato un regime posologico di infusione endovenosa per 30 minuti di 100-750 mg/m² ogni tre settimane, l'irinotecan ha mostrato un profilo di eliminazione bifasico o trifasico. L'eliminazione plasmatica media è risultata 15 L/h/m² e il volume di distribuzione allo stato stazionario (Vss): 157 l/m². L'emivita plasmatica media della prima fase del modello trifasico è risultata di 12 minuti, quella della seconda fase di 2,5 ore, e l'emivita della fase terminale è risultata di 14,2 ore. L'SN-38 ha manifestato un profilo di eliminazione bifasica con un'emivita media di eliminazione terminale di 13,8 ore. Alla fine dell'infusione, alla dose raccomandata di 350 mg/m², le concentrazioni plasmatiche massime medie di irinotecan e SN-38 sono state 7,7 µg/ml e 56 ng/ml, rispettivamente, e i valori medi dell'area sotto la curva (AUC) sono stati 34 µg.h/ml e 451 ng.h/ml, rispettivamente. Generalmente è stata osservata una grande variabilità interindividuale dei parametri farmacocinetici per l'SN-38.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022

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

Un’analisi farmacocinetica di popolazione con l’irinotecan è stata effettuata in 148 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto, trattati con vari schemi ed a dosi differenti negli studi di fase II. I parametri farmacocinetici stimati con un modello tricompartimentale sono risultati simili a quelli osservati negli studi di fase I. Tutti gli studi hanno dimostrato che la concentrazione di irinotecan (CPT-11) e SN-38 aumentano proporzionalmente 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 di irinotecan e SN-38 è risultato circa 65% e 95% rispettivamente.

Gli studi di equilibrio di massa e di metabolismo con il farmaco marcato con 14 C hanno dimostrato che più del 50% di una dose di irinotecan somministrata per via endovenosa viene escreto come farmaco immodificato, con il 33% nelle feci, principalmente tramite la bile, e il 22% nelle urine.

Due percorsi metabolici sono responsabili ciascuno per il 12% della dose:

- idrolisi mediante carbossilesterasi nel metabolita attivo SN-38. L’SN-38 viene principalmente eliminato mediante glucuronizzazione, e ulteriormente mediante escrezione biliare e renale (meno dello 0,5% della dose di irinotecan). L’SN-38 glucuronato viene successivamente probabilmente idrolizzato nell’intestino.
- ossidazioni dipendenti dagli enzimi del citocromo P450 3A risultanti nell’apertura dell’anello piperidinico esterno con formazione di APC (derivato dell’acido aminopentanoico) e NPC (derivato dell’amina primaria) (vedere paragrafo 4.5).

L’irinotecan immodificato è la maggiore entità nel plasma, seguito da APC, SN-38 glucuronide e SN-38. Soltanto l’SN-38 ha un’attività citotossica significativa.

L’eliminazione dell’irinotecan è ridotta circa del 40% nei pazienti con bilirubinemia tra 1,5 e 3 volte il limite superiore della norma. In questi pazienti una dose di irinotecan di 200 mg/m² porta a una concentrazione plasmatica del farmaco paragonabile a quella osservata con 350 mg/m² nei pazienti oncologici 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 di CHO e in vivo nel test del micronucleo nel topo.

Tuttavia, essi hanno dimostrato di essere privi di qualsiasi potenziale mutageno nel test di Ames.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

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 nell'uomo), non sono stati riferiti tumori correlati al trattamento 91 settimane dopo la fine del trattamento.

Sono stati condotti studi di tossicità con somministrazione di dosi singole o ripetute con Irinotecan in topi, ratti e cani. Gli effetti tossici principali sono stati osservati nei sistemi ematopoietico e linfatico. Nei cani, è stata riferita diarrea ritardata associata ad atrofia e necrosi focale della mucosa intestinale. Nei cani è stata anche osservata alopecia. La severità di questi effetti era correlata alla dose e reversibile.

Riproduzione
Irinotecan è risultato teratogeno nei ratti e nei conigli a dosaggi inferiori alla dose terapeutica per l'uomo. Nei ratti, i cuccioli nati agli animali trattati con anormalità esterne hanno dimostrato una riduzione della fertilità. Questo non è stato osservato nei cuccioli morfologicamente normali. Nelle femmine di ratto gravide è stata osservata una riduzione del peso placentare e nelle figliate una riduzione della vitalità fetale e un aumento delle anomalie comportamentali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo E420
Acido lattico
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo farmaco non deve essere miscelato con altri farmaci, eccetto quelli menzionati al paragrafo 6.6 (vedere anche paragrafo 4.2).

6.3 Periodo di validità

Flaconcino prima dell'apertura
2 anni.

Dopo l'apertura
Il contenuto del flaconcino deve essere usato immediatamente dopo la prima apertura del flaconcino.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

Dopo la diluizione
La stabilità chimica e fisica del farmaco durante l'uso dopo la diluizione nelle soluzioni consigliate per l'infusione (vedere paragrafo 6.6) è stata dimostrata per 24 ore a 15-25°C e per 48 ore a 2-8°C. Dal punto di vista microbiologico, a meno che i metodi di apertura e diluizione precludano il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione.
Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il farmaco dalla luce.
Non congelare.
Per le condizioni di conservazione del farmaco diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Per 2 ml
Il concentrato per soluzione per infusione è contenuto in un flaconcino di vetro color ambra da 2 ml di Tipo I con tappo in gomma clorobutilica e sigillo flip-off in alluminio.

Per 5 ml
Il concentrato per soluzione per infusione è contenuto in un flaconcino di vetro color ambra da 5 ml di Tipo I con tappo in gomma clorobutilica e sigillo flip-off in alluminio.

Per 15 ml
Il concentrato per soluzione per infusione è contenuto in un flaconcino di vetro color ambra da 20 ml di Tipo I con tappo in gomma clorobutilica e sigillo flip-off in alluminio.

Per 25 ml
Il concentrato per soluzione per infusione è contenuto in un flaconcino di vetro color ambra da 30 ml di Tipo I con tappo in gomma clorobutilica e sigillo flip-off in alluminio.

Dimensioni delle confezioni:
1 flaconcino da 2 ml
1 flaconcino da 5 ml
1 flaconcino da 15 ml
1 flaconcino da 25 ml

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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 possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione
Come per tutti gli agenti antineoplastici, l'irinotecan deve essere preparato e maneggiato con cautela. La diluizione deve essere effettuata in condizioni asettiche da personale addestrato in un'area dedicata. Si devono adottare precauzioni per evitare il contatto con la pelle e le mucose.

Istruzioni per la diluizione
Irinotecan concentrato per soluzione per infusione è inteso per l'infusione endovenosa soltanto dopo la diluizione prima della somministrazione nei diluenti consigliati, o sodio cloruro 0,9% soluzione per infusione o glucosio 5% soluzione per infusione. In condizioni asettiche, aspirare la quantità richiesta di Irinotecan concentrato per soluzione per infusione dal flaconcino per mezzo di una siringa graduata e iniettarlo in una sacca o in un flacone per infusione da 250 ml. L'infusione deve essere poi perfettamente mescolata mediante rotazione manuale.

Se si osserva la presenza di precipitato nei flaconcini o dopo la ricostituzione, gettare via il prodotto secondo le procedure standard per gli agenti citotossici.

Istruzioni per la protezione per la preparazione di Irinotecan concentrato per soluzione per infusione

1. Utilizzare la camera protettiva e indossare i guanti protettivi e il camice protettivo. Se non è disponibile una camera protettiva utilizzare la maschera per la bocca e gli occhiali protettivi.

2. Contenitori aperti, come flaconcini per l'iniezione e flaconi per l'infusione e cannule, siringhe, cateteri, tubi usati e residui di sostanze citostatiche devono essere considerati rifiuti pericolosi e devono essere smaltiti secondo le linee guida locali per la manipolazione dei RIFIUTI PERICOLOSI.

3. Seguire le istruzioni sotto in caso di dispersione:
- indossare indumenti protettivi
- raccogliere il vetro rotto e metterlo nel contenitore per i RIFIUTI PERICOLOSI
- lavare le superfici contaminate correttamente con abbondanti quantità di acqua fredda
- pulire correttamente le superfici lavate e smaltire i materiali usati per la pulizia come RIFIUTI PERICOLOSI

4. Nel caso in cui Irinotecan concentrato per soluzione per infusione venisse a contatto con la pelle, sciacquare l'area con abbondante acqua corrente e poi

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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

lavarla con acqua e sapone. In caso di contatto con le membrane mucose, lavare l'area che è venuta a contatto correttamente con acqua. In caso si avverta qualsiasi disturbo, rivolgersi ad un medico.

5. In caso di contatto di Irinotecan concentrato per soluzione per infusione con gli occhi, lavarli accuratamente con acqua abbondante. Rivolgersi immediatamente a un oftalmologo.

Smaltimento
Tutti i materiali utilizzati per la preparazione, la somministrazione o altrimenti venuti a contatto con Irinotecan devono essere smaltiti secondo le linee guida locali per la manipolazione dei composti citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.
Via Camagre, 41
37063 Isola della Scala (VR)

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

AIC n. 038751018 - "20 mg/ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino Di Vetro da 2 ml
AIC n. 038751020 - "20 mg/ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino Di Vetro da 5 ml
AIC n. 038751044 - "20 mg/ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino Di Vetro da 15 ml
AIC n. 038751032 - "20 mg/ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino Di Vetro da 25 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2022
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