RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irinotecan Aurobindo 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato contiene 20 mg di irinotecan cloridrato triidrato equivalenti a 17,33 mg/ml di irinotecan. Ciascun flaconcino da 2 ml, 5 ml, 15 ml o 25 ml di Irinotecan Aurobindo contiene rispettivamente 40 mg,100 mg, 300 mg o 500 mg di irinotecan cloridrato triidrato.

Eccipienti con effetti noti:
Sorbitolo E420

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione trasparente, incolore o leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Irinotecan Aurobindo è indicato per il trattamento di pazienti con tumore del colon-retto in stadio avanzato:
- in associazione con 5-fluorouracile e acido folinico, in pazienti senza precedente chemioterapia per malattia in stadio avanzato,
- in monoterapia, in pazienti che non hanno risposto ad uno schema terapeutico con 5-fluorouracile.

Irinotecan in associazione con cetuximab è indicato per il trattamento di pazienti con tumore metastatico del colon-retto che esprime il recettore per il fattore di crescita epidermica (EGFR)- RAS wild-type, che non sono stati trattati precedentemente per la malattia metastatica o dopo il fallimento di una terapia citotossica comprendente irinotecan (vedere paragrafo 5.1).

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

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

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Posologia

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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 utilizzare solo in pazienti adulti. Irinotecan Aurobindo soluzione per infusione deve essere infusa in una vena centrale o periferica.

Dose raccomandata:

In monoterapia (per pazienti già trattati in precedenza)
La posologia raccomandata di irinotecan cloridrato triidrato è 350 mg/m^2 da somministrare ogni tre settimane sotto forma di infusione endovenosa per una durata da 30 a 90 minuti (vedere paragrafi 4.4 e 6.6).

In terapia di associazione (per pazienti non trattati in precedenza)
La sicurezza e l'efficacia di Irinotecan Aurobindo in associazione con 5-fluorouracile (5FU) e acido folinico (FA) sono state valutate con lo schema di somministrazione seguente (vedere paragrafo 5.1):

- Irinotecan Aurobindo più 5FU/FA ogni 2 settimane.

La dose raccomandata di irinotecan cloridrato triidrato è 180 mg/m^2 da somministrare ogni 2 settimane come infusione endovenosa per una durata da 30 a 90 minuti, seguita da un'infusione di acido folinico e 5-fluorouracile.

Per la posologia e il metodo di somministrazione di cetuximab concomitante, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questo medicinale.

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

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

Per la posologia e il metodo di somministrazione in combinazione con capecitabina, vedere il paragrafo 5.1 e fare riferimento ai paragrafi pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di capecitabina.

Regolazione della dose:

Irinotecan Aurobindo si deve somministrare dopo appropriata riduzione di tutti gli eventi avversi al grado 0 o 1 secondo la classificazione NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) e quando la diarrea legata al trattamento si sia completamente risolta.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Si devono seguire le raccomandazioni per le modifiche della dose di cetuximab somministrato in associazione con irinotecan in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questo medicinale.

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bevacizumab per le modifiche delle dosi di bevacizumab quando somministrato in combinazione con irinotecan/5FU/FA.

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 di capecitabina. Fare inoltre riferimento alle raccomandazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di capecitabina per le modifiche del dosaggio in regime di combinazione.

Durata del trattamento:
Il trattamento con Irinotecan Aurobindo deve continuare fino a quando non si osserva un'oggettiva progressione della malattia o una tossicità inaccettabile.

Popolazioni speciali:

Pazienti con alterazione della funzione epatica:
In monoterapia: La dose iniziale di Irinotecan Aurobindo deve essere stabilita in base ai livelli ematici di bilirubina [fino a 3 volte il limite superiore del normale intervallo (ULN)] nei pazienti con grado di performance ≤ 2. In questi pazienti con iperbilirubinemia e tempo di protrombina superiore al 50%, la clearance di irinotecan è diminuita (vedere paragrafo 5.2) e conseguentemente il rischio di tossicità ematologica è più elevato. Pertanto, in questa popolazione di pazienti, si deve effettuare un monitoraggio settimanale completo dei valori ematici.

- Nei pazienti con bilirubina fino a 1,5 volte il limite superiore del normale intervallo (ULN), la dose raccomandata di irinotecan cloridrato triidrato è 350 mg/m^2.
- Nei pazienti con bilirubina da 1,5 a 3 volte l'ULN, la dose raccomandata di irinotecan cloridrato triidrato è 200 mg/m^2.
- I pazienti con bilirubina più di 3 volte l'ULN non devono essere trattati con Irinotecan Aurobindo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non sono disponibili dati relativi a pazienti con alterazione della funzione epatica trattati con Irinotecan Aurobindo in associazione.

Pazienti con alterazione della funzione renale:
Non è raccomandato l'uso di Irinotecan Aurobindo nei pazienti con alterazione della funzione renale, perché non sono ancora stati condotti studi relativi a questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di irinotecan cloridato triidrato nei bambini non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

Modo di somministrazione
Si devono adottare precauzioni prima di manipolare o somministrare il medicinale.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Malattia infiammatoria cronica intestinale e/o ostruzione intestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Bilirubina > 3 volte il limite superiore del normale intervallo (vedere paragrafo 4.4).
- Grave insufficienza del midollo osseo.
- Grado di performance > 2 secondo l'OMS.
- Uso concomitante dell'erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.5).
- Vaccini vivi attenuati (vedere paragrafo 4.5).

Per altre controindicazioni di cetuximab, bevacizumab o capecitabina, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di Irinotecan Aurobindo deve essere limitato alle unità specializzate in chemioterapia citotossica e somministrato esclusivamente sotto la diretta supervisione di un medico qualificato per l'uso della chemioterapia antitumorale.

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

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

Quando si utilizza Irinotecan Aurobindo in monoterapia, di solito lo si prescrive con lo schema ogni 3 settimane. Tuttavia, si può prendere in considerazione un'infusione settimanale (vedere paragrafo 5) nei pazienti che hanno bisogno di un follow-up più ravvicinato o che sono particolarmente a rischio di grave neutropenia.

Diarrea ritardata
I pazienti devono essere resi consapevoli del rischio di diarrea ritardata che si verifica più di 24 ore dopo la somministrazione di Irinotecan Aurobindo ed in un momento qualsiasi prima del ciclo successivo. In monoterapia, il tempo mediano di comparsa delle prime feci liquide era il quinto giorno dopo l'infusione di irinotecan cloridrato triidrato. I pazienti devono informare immediatamente il proprio medico della sua comparsa in modo da iniziare tempestivamente la terapia appropriata.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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 un rischio più elevato di diarrea sono quelli che si sono sottoposti in precedenza ad una radioterapia pelvica/addominale, quelli con una iperleucocitosi basale, quelli con un grado di performance ≥2 e le donne. Se non viene propriamente trattata, la diarrea può comportare pericolo di morte, soprattutto se i pazienti hanno una neutropenia concomitante.

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

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

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

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

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

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

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

Ematologia

Negli studi clinici, la frequenza di neutropenia NCI-CTC di grado 3 e 4 è stata significativamente maggiore nei pazienti che hanno ricevuto precedente irradiazione pelvica/addominale rispetto a quelli che non avevano ricevuto tale irradiazione. I pazienti con livelli sierici totali basali di bilirubina di 1,0 mg/dL o più hanno anche avuto possibilità significativamente maggiori di andare incontro al primo ciclo di neutropenia di grado 3 o 4 rispetto a quelli con livelli di bilirubina che erano meno di 1,0 mg/dL.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021

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).

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

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

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

Si deve effettuare il monitoraggio settimanale di tutti i valori ematici nei pazienti con bilirubina da 1,5 a 3 volte l'ULN, causata da diminuzione della clearance di irinotecan (vedere paragrafo 5.2) e conseguente rischio più elevato di tossicità ematologica (Per i pazienti con bilirubina > 3 volte l'ULN, vedere paragrafo 4.3).

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

Sindrome colinergica acuta
In caso di comparsa di sindrome colinergica acuta (definita come diarrea precoce e vari altri segni e sintomi quali sudorazione, crampi addominali, miosi e salivazione), si deve somministrare atropina solfato (0,25 mg per via sottocutanea) tranne quando è clinicamente controindicato (vedere paragrafo 4.8).

Questi sintomi si possono osservare durante o subito dopo l'infusione di irinotecan, si pensa siano correlati all'attività anticolinesterasica del composto originario di irinotecan, e ci si aspetta che si verifichino più frequentemente con dosi più alte di irinotecan.

Si deve prestare estrema attenzione quando i pazienti sono affetti da asma. Nei pazienti con sindrome colinergica acuta e grave, si raccomanda l'uso profilattico di atropina solfato con le successive dosi di Irinotecan Aurobindo.

Disturbi respiratori
La polmonite interstiziale che si presenta sottoforma di infiltrazione polmonare è poco comune durante la terapia con irinotecan. La polmonite interstiziale può essere mortale. I fattori di rischio che si possono associare allo sviluppo di polmonite interstiziale comprendono l'uso di medicinali pneumotossici, la radioterapia e i fattori stimolatori di colonie. I pazienti con fattori di rischio devono essere tenuti sotto stretto controllo per i sintomi respiratori prima e durante la terapia con irinotecan.

Stravaso
Sebbene irinotecan non sia un noto vescicante, è necessario prestare attenzione per evitare lo stravaso e il sito di infusione deve essere monitorato per eventuali segni di infiammazione. In caso di stravaso, si raccomanda di lavare il sito e applicare ghiaccio.

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

Malattia infiammatoria intestinale cronica e/o ostruzione intestinale
I pazienti non devono essere trattati con Irinotecan Aurobindo finché la loro ostruzione intestinale non si sia risolta (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

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 dovuta 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 hanno un aumentato rischio di mielosoppressione dopo somministrazione di irinotecan. I medici devono usare cautela nel trattamento di pazienti che hanno ricevuto una vasta irradiazione precedente (ad esempio >25% del midollo osseo irradiato ed entro 6 settimane precedenti all'inizio del trattamento con irinotecan). A questa popolazione si può applicare una regolazione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Patologie vascolari
Irinotecan è stato raramente associato ad eventi tromboembolici (embolia polmonare, trombosi venosa e tromboembolia arteriosa) in pazienti con molteplici fattori di rischio, oltre alle neoplasie sottostanti.

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

Le donne in età fertile e gli uomini devono usare un metodo contraccettivo efficace durante e, rispettivamente, fino a 1 mese e 3 mesi dopo il trattamento.
La somministrazione concomitante di irinotecan e di un forte inibitore (per es. ketoconazolo) o un induttore (per es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina) del CYP3A4 può alterare il metabolismo di irinotecan e deve pertanto essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

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

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Vaccino contro la febbre gialla: Rischio di reazione generalizzata da vaccini con esito fatale.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Erba di San Giovanni: Diminuzione dei livelli plasmatici del metabolita attivo di irinotecan SN-38. In un piccolo studio di farmacocinetica (n=5), nel quale sono stati somministrati contemporaneamente 350 mg/m^2 di irinotecan e 900 mg di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), è stata osservata una diminuzione del 42% delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo di irinotecan, SN-38. Di conseguenza, l'erba di San Giovanni non deve essere somministrata con irinotecan.

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

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

Medicinali forti induttori di CYP3A4 e/o UGT1A1 (per es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina):

Rischio di ridotta esposizione a irinotecan, SN-38 e SN-38 glucuronide, e riduzione degli effetti farmacodinamici. Numerosi studi hanno dimostrato che la somministrazione concomitante di medicinali anticonvulsivanti che inducono il CYP3A4 porta ad una ridotta esposizione a irinotecan, SN-38 e SN-38 glucuronide, e a ridotti effetti farmacodinamici. Gli effetti di tali medicinali anticonvulsivanti hanno determinato una diminuzione nell'AUC di SN-38 e SN-38G pari al 50% o più. Oltre all'induzione degli enzimi del CYP3A4, l'accentuata glucuronidazione e l'accentuata escrezione biliare possono giocare un ruolo nel ridurre l'esposizione a irinotecan e ai suoi metaboliti.
In aggiunta, con fenitoina: Rischio di esacerbazione delle convulsioni derivanti dalla diminuzione dell'assorbimento digestivo di fenitoina da parte dei medicinali citotossici.

Forti inibitori di CYP3A4 (per es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, inibitori delle proteasi, claritromicina, eritromicina, telitromicina):

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

Inibitori di UGT1A1 (per es. atazanavir, ketoconazolo, regorafenib):

Rischio di aumentare l'esposizione sistemica al metabolita attivo di irinotecan, SN-38. I medici devono tenere conto di ciò, se la sommiinistrazione concomitante non può essere evitata.

Altri inibitori di CYP3A4 (per es. crizotinib, idelalisib):

Rischio di aumento della tossicità di irinotecan, dovuto ad una diminuzione del metabolismo di irinotecan da parte di crizotinib o idelalisib.

Precauzioni per l'uso
Antagonisti della vitamina K: aumentato rischio di emorragia ed eventi trombotici nelle malattie tumorali. Se è indicato l'utilizzo di un antagonista della vitamina K, è necessaria una maggiore frequenza nel monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Uso concomitante da tenere in considerazione
Agenti immunosoppressivi (per es. ciclosporina, tacrolimus): Eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione.

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

Altre associazioni

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

Bevacizumab: I risutati di uno studio di interazione farmaco-farmaco non hanno dimostrato alcun effetto significativo di bevacizumab sulla farmacocinetica di irinotecan e del suo metabolita attivo SN-38. Tuttavia, ciò non esclude un possibile incremento delle tossicità dovuto alle loro proprietà farmacologiche.

Cetuximab: Non ci sono evidenze che il profilo di sicurezza di irinotecan sia influenzato dal cetuximab, o viceversa.

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 utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante e fino a 1 mese e 3 mesi, rispettivamente, dopo il trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di irinotecan nelle donne in gravidanza. È stato dimostrato che irinotecan è embriotossico e teratogeno negli animali. Pertanto, sulla base dei risultati forniti dagli studi sugli animali e sul meccanismo d'azione di irinotecan, irinotecan non deve essere utilizzato durante la gravidanza, salvo nei casi chiaramente necessari.

Allattamento

^{14}C-irinotecan è stato rilevato nel latte di ratti che allattavano. Non è noto se irinotecan viene escreto anche nel latte materno umano, e di conseguenza, in considerazione delle possibili reazioni avverse nei neonati allattati al seno, l'allattamento al seno dovrebbe essere sospeso per l'intera durata della terapia con Irinotecan Aurobindo (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità
Non sono disponibili dati sull'uomo circa l'effetto di irinotecan sulla fertilità. Negli animali sono stati documentati gli 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

Irinotecan ha una moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Si devono avvertire i pazienti della possibile comparsa di capogiri o

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

disturbi della vista nelle 24 ore successive alla somministrazione di irinotecan, e li si deve consigliare di non guidare veicoli né utilizzare macchinari qualora questi sintomi dovessero comparire.

4.8 Effetti indesiderati

STUDI CLINICI

Dati relativi agli effetti indesiderati sono stati ampiamente raccolti da studi sul tumore del colon-retto metastatico; le frequenze sono descritte di seguito. Le reazioni avverse per altre indicazioni dovrebbero essere simili a quelle del tumore del colon-retto.

I più comuni (≥ 1/10) effetti indesiderati dose-limitante di irinotecan sono diarrea ritardata (che si verifica più di 24 ore dopo la 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 sia in monoterapia sia in terapia combinata.
Molto spesso è stata osservata grave sindrome colinergica acuta transitoria.

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

MONOTERAPIA

Le seguenti reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente associate alla somministrazione di irinotecan sono state segnalate da 765 pazienti trattati con la dose raccomandata di 350 mg/m² in monoterapia. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1.000 a <1/100); raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse segnalate con irinotecan in monoterapia (350 mg/m² ogni programma di 3 settimane)		
Classificazione per Sistemi e Organi (MedDRA)	**Classe di frequenza**	**Termine preferenziale**
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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

	Comune	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia (reversibile)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Infiammazione delle mucose
	Molto comune	Piressia
	Molto comune	Astenia
Esami diagnostici	Comune	Aumento della creatinina ematica
	Comune	Aumento delle transaminasi (ALT e AST)
	Comune	Aumento della bilirubina ematica
	Comune	Aumento della fosfatasi alcalina ematica

Descrizione delle reazioni avverse selezionate (monoterapia)

E' stata osservata **diarrea grave** nel 20% dei pazienti che seguono le raccomandazioni per il trattamento della diarrea. Dei cicli valutabili, il 14% presenta diarrea grave. Il tempo mediano di comparsa delle prime feci liquide era il giorno 5 dopo l'infusione dell'irinotecan cloridrato triidrato.

Nausea e vomito erano gravi nel 10% circa dei pazienti trattati con antiemetici.

E' stata osservata **stipsi** in meno del 10% dei pazienti.

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

E' stata segnalata **neutropenia febbrile** nel 6,2% dei pazienti e nell'1,7% dei cicli.

Si sono verificate **infezioni** nel 10,3% circa dei pazienti (2,5% dei cicli), che erano associate a grave neutropenia nel 5,3% dei pazienti circa (1,1% dei cicli) e che hanno portato al decesso in 2 casi.

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

È stata osservata **trombocitopenia** (<100.000 cellule/mm^3) nel 7,4% dei pazienti e nell'1,8% dei cicli, con lo 0,9% con conte piastriniche ≤50.000 cellule/mm^3 e 0,2% dei cicli.
Quasi tutti i pazienti hanno mostrato remissione il giorno 22.

Sindrome colinergica acuta E' stata osservata una grave sindrome colinergica acuta transitoria nel 9% dei pazienti trattati in monoterapia.

L'**astenia** era grave in meno del 10% dei pazienti trattati in monoterapia. Non è stato stabilito un chiaro rapporto causale con irinotecan.

Si è verificata **piressia** senza infezione e senza concomitanza di neutropenia grave nel 12% dei pazienti trattati in monoterapia.

Test di laboratorio

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Sono stati osservati aumenti transitori da lievi a moderati dei valori sierici delle transaminasi, della fosfatasi alcalina o della bilirubina rispettivamente nel 9,2%, 8,1% e 1,8% nei pazienti, in assenza di metastasi epatiche in progressione.
Sono stati osservati aumenti transitori da lievi a moderati dei valori sierici della creatinina nel 7,3% dei pazienti.

TERAPIA DI ASSOCIAZIONE

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo si riferiscono a irinotecan.

Non ci sono prove che il profilo di sicurezza di irinotecan sia influenzato da cetuximab o viceversa. In combinazione con cetuximab, ulteriori reazioni avverse segnalate sono state quelle attese per cetuximab (come dermatite acneiforme, 88%). Per informazioni sulle reazioni avverse di irinotecan in combinazione con cetuximab, fare riferimento ai rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Le reazioni avverse riportate nei pazienti trattati con capecitabina in combinazione con irinotecan, in aggiunta a quelle osservate con capecitabina in monoterapia o osservate in un gruppo con frequenza più elevata rispetto a capecitabina in monoterapia, comprendono: *Molto comune, reazioni avverse al farmaco di tutti i gradi:* trombosi/embolismo; *Comune, reazioni avverse al farmaco di tutti i gradi:* ipersensibilità, ischemia miocardica/infarto; *Comune, reazioni avverse al farmaco di grado 3 e 4:* neutropenia febbrile. Per informazioni complete sulle reazioni avverse di capecitabina, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di capecitabina.

Reazioni avverse di grado 3 e 4 riportate nei pazienti trattati con capecitabina in combinazione con irinotecan e bevacizumab in aggiunta a quelle osservate con capecitabina in monoterapia o osservate in un gruppo con frequenza più elevata rispetto a capecitabina in monoterapia comprendono: *Comune, reazioni avverse al farmaco di grado 3 e grado 4:* neutropenia, trombosi/embolismo, ipertensione, ischemia miocardica /infarto. Per informazioni complete sulle reazioni avverse di capecitabina e bevacizumab, fare riferimento ai rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di capecitabina e bevacizumab.

L'ipertensione di grado 3 è stato il principale rischio significativo derivato dall'aggiunta di bevacizumab al bolo di irinotecan/5FU/FA. Inoltre, con questo regime vi è stato un piccolo aumento nelle reazioni avverse alla chemioterapia di grado 3/4, per la diarrea e la leucopenia, rispetto ai pazienti trattati con bolo di irinotecan/5FU/FA da solo. Per altre informazioni sulle reazioni avverse in combinazione con bevacizumab, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bevacizumab.

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

I dati di sicurezza delle reazioni avverse derivate da studi clinici mostrano eventi avversi molto comunemente osservati di grado 3 o 4 NCI, possibilmente o probabilmente correlati al sangue e al sistema linfatico, ai disturbi gastrointestinali, alla pelle e al tessuto sottocutaneo secondo la classificazione organo-sistemica MedDRA.

Le seguenti reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di irinotecan sono state riportati da 145 pazienti trattati con irinotecan in associazione con 5FU/FA in ogni programma di 2 settimane alla dose raccomandata di 180 mg/m².

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

Reazioni avverse segnalate con irinotecan nella terapia di associazione (180 mg/m² ogni programma di 2 settimane)		
Classificazione per Sistemi e Organi (MedDRA)	**Classe di frequenza**	**Termine preferenziale**
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	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia (reversibile)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Infiammazione delle mucose
	Molto comune	Astenia
	Comune	Piressia
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento delle transaminasi (ALT e AST)
	Molto comune	Aumento della bilirubina ematica
	Molto comune	Aumento della fosfatasi alcalina ematica

Descrizione delle reazioni avverse selezionate (terapia di combinazione)

Diarrea grave è stata osservata nel 13,1% dei pazienti che avevano seguito le raccomandazioni per il trattamento della diarrea. E' stata osservata diarrea grave nel 3,9% dei cicli di trattamento valutabili.

E' stata osservata una minore incidenza di **nausea e vomito** gravi (rispettivamente nel 2,1% e 2,8% dei pazienti).

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

Neutropenia è stata osservata nell'82,5% dei pazienti ed è risultata grave (conta dei neutrofili <500 cellule/mm^3) nel 9,8% dei pazienti. Nel 67,3% dei cicli valutabili, si è avuta una conta dei neutrofili inferiore a 1000 cellule/mm^3 compreso un 2,7% con conta dei neutrofili < 500 cellule/mm3. La ripresa totale è stata ottenuta generalmente entro 7-8 giorni.

Neutropenia febbrile è stata segnalata nel 3,4% dei pazienti e nello 0,9% dei cicli.

Infezioni si sono verificate in circa il 2% dei pazienti (0,5% dei cicli) e sono risultate associate a grave neutropenia nel 2,1% circa dei pazienti (0,5% dei cicli), con esito fatale in un caso.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021

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).

Trombocitopenia è stata osservata (<100.000 cellule/mm^3) nel 32,6% dei pazienti e nel 21,8% dei cicli. Non è stata osservata trombocitopenia grave (<50.000 cellule/mm^3).

Sindrome colinergica acuta: è stata segnalata una grave sindrome colinergica acuta transitoria nell'1,4% dei pazienti trattati in terapia di associazione.

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

Piressia senza infezione e senza una grave neutropenia concomitante, si è verificata nel 6,2% dei pazienti trattati in terapia di associazione.

Test di laboratorio: sono stati osservati aumenti transitori dei livelli sierici (grado 1 e 2) di ALT, AST, fosfatasi alcalina o bilirubina rispettivamente nel 15%, 11%, 11% e 10% dei pazienti, in assenza di metastasi epatiche in progressione. Un livello transitorio di grado 3 è stato osservato rispettivamente nello 0%, 0%, 0% e 1% dei pazienti. Nessuna elevazione a grado 4 è stata osservata.
Sono stati segnalati rari casi di aumenti delle amilasi e/o delle lipasi.
Sono stati segnalati rari casi di ipokaliemia e iponatriemia in gran parte in relazione a diarrea e vomito.

ALTRI EVENTI AVVERSI SEGNALATI IN STUDI CLINICI CON IRINOTECAN (PROGRAMMA SETTIMANALE)
In studi clinici con irinotecan sono stati riportati i seguenti ulteriori eventi correlati al farmaco: dolore, sepsi, disturbi anorettali, infezioni gastrointestinali da candida, ipomagnesiemia, rash, segni della pelle, disturbi dell'andatura, confusione, cefalea, sincope, vampate di calore, bradicardia, infezioni del tratto urinario, dolore al petto, aumento della gamma-glutamiltransferasi, stravaso, sindrome da lisi tumorale, disturbi cardiovascolari (angina pectoris, arresto cardiaco, infarto del miocardio, ischemia miocardica, disturbi vascolari periferici, disturbi vascolari), eventi tromboembolici (trombosi arteriosa, infarto cerebrale, accidente cerebrovascolare, trombosi venosa profonda, embolia periferica, embolia polmonare, tromboflebite, trombosi e morte improvvisa) (vedere paragrafo 4.4).

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

Classificazione per Sistemi e Organi (MedDRA)	**Termine preferenziale**
Infezioni e infestazioni	• Colite pseudomembranosa, un caso dei quali è stato documentato batteriologicamente (*Clostridium difficile*) • Sepsi • Infezioni fungine[a] • Infezioni virali[b]
Patologie del sistema emolinfopoietico	• Trombocitopenia con anticorpi antipiastrinici
Disturbi del sistema immunitario	• Ipersensibilità • Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	• Disidratazione (dovuta a diarrea e vomito) • Ipovolemia

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

Disturbi 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 • Contrazioni muscolari involontarie
Patologie cardiache	• Ipertensione (durante o dopo l'infusione) • Indufficienza cardio-circolatoria*
Patologie vascolari	• Ipotensione*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	• La malattia polmonare interstiziale che si presenta come infiltrazione polmonare 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	• Blocco 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 ulcerazioni, emorragie, ileo o infezione • Tiflite • Colite ischemica • Colite ulcerosa • Enzimi pancreatici aumentati, sintomatici o asintomatici • Perforazione intestinale
Patologie epatobiliari	• Steatosi epatica • Steatoepatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	• Reazione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	• Crampi
Patologie renali e urinarie	• Insufficienza renale e insufficienza renale acuta in genere in pazienti che si infettano e/o volume ridotto a causa di grave tossicità gastrointestinale* • Insufficienza renale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	• Reazione al sito di infusione
Esami diagnostici	• Aumento dell'amilasi • Aumento delle lipasi • Ipokaliemia • Iponatriemia per lo più in relazione con diarrea e vomito • Transaminasi aumentate (cioè. AST e ALT) in assenza di metastasi epatiche in progressione sono stati segnalati molto raramente
* Sono stati osservati rari casi di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardio-circolatoria nei pazienti che hanno presentato episodi di disidratazione	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021

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).

associata a diarrea e/o vomito, o sepsi.
[a] Ad es. polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, aspergillosi broncopolmonare, candida sistemica.
[b] Ad es. herpes zoster, influenza, riattivazione di epatite B, colite da *Citomegalovirus*.

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio a dosi approssimativamente doppie della dose terapeutica raccomandata, che possono essere mortali. Le reazioni avverse più significative segnalate sono state grave neutropenia e grave diarrea.

Trattamento
Non esiste nessun antidoto noto per irinotecan. Si deve prestare la massima assistenza di sostegno per impedire la disidratazione conseguente alla diarrea e trattare eventuali complicanze di natura infettiva.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX19.

Meccanismo d'azione

Dati sperimentali:

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

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

Inoltre, irinotecan presenta un'ampia attività antitumorale *in vivo* in modelli tumorali murini (adenocarcinoma duttale pancreatico P03, adenocarcinoma mammario MA16/C, adenocarcinoma del colon C38 e C51) e contro eterotrapianti di tumori umani (adenocarcinoma del colon Co-4, adenocarcinoma mammario Mx-1, adenocarcinoma

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

gastrico ST-15 e SC-16). Irinotecan è attivo anche contro tumori che esprimono la glicoproteina P MDR (leucemia P388 resistente alla vincristina e alla doxorubicina).

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

Dati clinici:

Nella terapia di associazione per il trattamento di prima linea del carcinoma metastatico del colon-retto:

In terapia di associazione con acido folinico e 5-fluorouracile
E' stato eseguito uno studio di fase III in 385 pazienti con tumore metastatico del colon-retto non trattati in precedenza, con uno schema di trattamento ogni 2 settimane (vedere paragrafo 4.2) o con uno settimanale. Nel gruppo con lo schema ogni 2 settimane, il giorno 1, la somministrazione di irinotecan cloridrato triidrato 180 mg/m² una volta ogni 2 settimane è seguita da un'infusione di acido folinico (200 mg/m² in infusione endovenosa della durata di 2 ore) e di 5-fluorouracile (400 mg/m² in bolo endovenoso, seguiti da una infusione endovenosa di 600 mg/m² in 22 ore). Il giorno 2, l'acido folinico e il 5-fluorouracile sono stati somministrati con le stesse dosi e lo stesso schema. Nello schema settimanale, la somministrazione di irinotecan cloridrato triidrato 80 mg/m² è seguita da un'infusione di acido folinico (500 mg/m² in infusione endovenosa della durata di 2 ore) e successivamente 5-fluorouracile (2300 mg/m² in infusione endovenosa della durata di 24 ore) per 6 settimane.

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

	Trattamenti di associazione (n=198)		**Schema settimanale (n=50)**		**Schema bisettimanale (n=148)**	
	Irinotecan cloridrato triidrato +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan cloridrato triidrato +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan cloridrato triidrato +5FU/FA	5FU/FA
Percentuale di risposta (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
valore p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Tempo mediano fino alla progressione (mesi)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
valore p	p<0,001		NS		p=0,001	
Durata mediana della risposta (mesi)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
valore p	NS		p=0,043		NS	
Durata	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

mediana della risposta e della stabilizzazione (mesi)						
valore p	p<0,001		NS		p=0,003	
Tempo mediano fino al fallimento del trattamento (mesi)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
valore p	p=0,0014		NS		P<0,001	
Tempo mediano di sopravvivenza (mesi)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
valore p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracile
FA: acido folinico
NS: Non Significativo
*: analisi di popolazione per protocollo

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

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

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

In terapia di associazione con bevacizumab
Uno studio clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco verso controllo attivo ha valutato bevacizumab in associazione con irinotecan/5FU/FA come trattamento di prima scelta del carcinoma metastatico del colon o del retto (Studio AVF2107g). L'aggiunta di bevacizumab all'associazione irinotecan/5FU/FA ha portato ad un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale. Il beneficio clinico, misurato in termini di sopravvivenza globale, è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti pre-specificati, inclusi quelli definiti in base ad età, sesso, performance status, localizzazione del tumore primario, numero di organi coinvolti e durata della malattia metastatica. Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bevacizumab. I risultati dell'efficacia dello studio AVF2107g sono riassunti nella tabella seguente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

	AVF2107g	
	Braccio 1 Irinotecan/5FU/FA + placebo	**Braccio 2 Irinotecan/5FU/FA + bevacizumab[a]**
Numero di pazienti	441	402
Sopravvivenza globale		
Tempo mediano (mesi)	15,6	20,3
Intervallo di confidenza del 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Tasso di rischio[b]		0,660
Valore di p		0,00004
Sopravvivenza libera da progressione		
Tempo mediano (mesi)	6,2	10,6
Tasso di rischio		0,54
Valore di p		< 0,0001
Tasso di risposta globale		
Tasso (%)	34,8	44,8
Intervallo di confidenza del 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

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

In terapia di associazione con cetuximab
EMR 62 202-013: Questo studio randomizzato condotto su pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto che non avevano ricevuto un precedente trattamento per la malattia metastatica ha confrontato la combinazione di cetuximab e irinotecan più 5-fluorouracile/acido folinico per infusione (5-FU/FA) (599 pazienti) con la sola chemioterapia (599 pazienti). La percentuale di pazienti con tumori KRAS wild-type costituiva il 64% della popolazione di pazienti valutabile per lo stato del gene KRAS.

I dati di efficacia ottenuti da questo studio sono riassunti nella seguente tabella.

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

CI = “confidence interval”, intervallo di confidenza; FOLFIRI = irinotecan + 5FU/FA infusionale; ORR = “objective response rate”, tasso di risposta obiettiva (pazienti con risposta completa o risposta parziale); PFS = “progression free survival”, sopravvivenza libera da progressione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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 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/m^2 per 2 settimane ogni 3 settimane in associazione con irinotecan per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma colon-rettale metastatico. Un totale di 820 pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento sequenziale (n=410) o di associazione (n=410). Il trattamento sequenziale consisteva in un trattamento di prima linea con capecitabina (1250 mg/m^2 due volte al giorno per 14 giorni), una seconda linea con irinotecan (350 mg/m^2 al giorno 1), e una terza linea con l'associazione di capecitabina (1000 mg/m^2 due volte al giorno per 14 giorni) e oxaliplatino (130 mg/m^2 al giorno 1). Il trattamento di associazione consisteva in un trattamento di prima linea con capecitabina (1000 mg/m^2 due volte al giorno per 14 giorni) associato a irinotecan (250 mg/m^2 al giorno 1) (XELIRI) e una seconda linea con capecitabina (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 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 emersi da un'analisi intermedia di uno studio multicentrico, randomizzato, controllato di fase II (AIO KRK 0604) supportano l'uso di capecitabina alla dose iniziale di 800 mg/m^2 per 2 settimane ogni 3 settimane in associazione ad irinotecan e bevacizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma colon-rettale metastatico. Un totale di 115 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina associato ad irinotecan (XELIRI) e bevacizumab: capecitabina (800 mg/m^2 due volte al giorno per due settimane seguito da 7 giorni di riposo), irinotecan (200 mg/m^2 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/m^2 due volte al giorno per due settimane seguito da 7 giorni di riposo), oxaliplatino (130 mg/m^2 in infusione di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane), e bevacizumab (7,5 mg/kg in infusione da 30 a 90 minuti al giorno 1 ogni 3 settimane). La sopravvivenza senza progressione a 6 mesi nella popolazione intent-to-treat è stata pari all'80% (XELIRI più bevacizumab) contro il 74% (XELOX più bevacizumab). Il tasso di risposta globale (risposta completa più risposta parziale) è stato del 45% (XELOX più bevacizumab) contro il 47% (XELIRI più bevacizumab).

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

	Fase III					
	Irinotecan vs terapia di supporto			Irinotecan vs 5FU		
	Irinotecan n=183	Terapia di supporto n=90	Valore di p	Irinotecan n=127	5FU n=129	Valore di p

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

Sopravvivenza senza progressione a 6 mesi (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p=0,03
Sopravvivenza a 12 mesi (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Sopravvivenza mediana (mesi)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: non applicabile
*: differenza statisticamente non significativa

Negli studi clinici di fase II, condotti su 455 pazienti trattati con una somministrazione ogni 3 settimane, la sopravvivenza percentuale senza progressione a 6 mesi è risultata del 30% e la sopravvivenza mediana di 9 mesi. Il tempo mediano di progressione è stato di 18 settimane.

Inoltre, sono stati condotti studi di fase II non comparativi su 304 pazienti trattati secondo uno schema posologico settimanale, alla dose di 125 mg/m^2 somministrata in infusione endovenosa in 90 minuti per quattro settimane consecutive, seguite da due settimane di riposo. In questi studi, il tempo mediano di progressione è stato di 17 settimane e la mediana di sopravvivenza è stata di 10 mesi. Un profilo di sicurezza paragonabile è stato osservato su 193 pazienti trattati con lo schema di somministrazione settimanale alla dose iniziale di 125 mg/m^2 rispetto allo schema di una somministrazione ogni 3 settimane. Il tempo mediano di comparsa delle prime feci liquide è stato 11 giorni.

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

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

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

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

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

Studio	**N**	**ORR**		**DCR**		**PFS (mesi)**		**OS (mesi)**	
		n (%)	**CI 95%**	**n (%)**	**CI 95%**	**Media**	**CI 95%**	**Media**	**CI 95%**
Cetuximab + irinotecan									
EMR	218	50	17,5 -	121	48,6 -	4,1	2,8 - 4,3	8,6	7,6 - 9,6

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

62 202-007		(22,9)	29,1	(55,5)	62,2				
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 oggettiva (pazienti con risposta completa o risposta parziale); OS = tempo di sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza senza progressione della malattia.

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

Pazienti con ridotta attività dell'UGT1A1
L'enzima uridina difosfato glucuronosil transferasi 1A1 (UGT1A1) è coinvolto nella disattivazione metabolica del SN-38, il metabolita attivo di irinotecan a glucuronide SN-38 inattivo (SN-38GIl gene UGT1A1 è altamente polimorfico, con conseguenti capacità metaboliche variabili tra gli individui. Una variante specifica del gene UGT1A1 include un polimorfismo nella regione promotrice conosciuta come variante UGT1A1*28. Questa variante e altri difetti congeniti di espressione della UGT1A1 (come la sindrome di Crigler-Najjar e la sindrome di Gilbert) sono associati ad una ridotta attività di questo enzima. I dati provenienti da una metanalisi indicano che gli individui con sindrome di Crigler-Najjar (tipo 1 e 2) o coloro che sono omozigoti per l'allele UGT1A1*28 (sindrome di Gilbert) sono a rischio di maggiore tossicità ematologica (grado 3 e 4) in seguito alla somministrazione di irinotecan a dosi moderate o elevate (>150 mg/m^2). Non è stata stabilita una relazione tra il genotipo UGT1A1 e la comparsa di diarrea indotta.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

Assorbimento
Al termine dell'infusione, alla dose raccomandata di 350 mg/m^2, la media delle concentrazioni plasmatiche di picco di irinotecan e di SN-38 è stata rispettivamente di 7,7 µg/ml e 56 ng/ml, con valori medi dell'area sotto la curva (AUC) rispettivamente di 34 µg.h/ml and 451 ng.h/ml. Per l'SN-38 è stata osservata generalmente un'ampia variabilità interindividuale dei parametri farmacocinetici.

Distribuzione
Nello studio di fase I su 60 pazienti che seguivano uno schema posologico di infusione endovenosa per 30 minuti di 100-750 mg/m² ogni tre settimane, il volume di distribuzione allo stato stazionario (Vss) era 157 l/m². In vitro, il legame alle proteine plasmatiche per irinotecan e SN-38 era rispettivamente pari a circa il 65% e il 95%.

Biotrasformazione
Gli studi sul metabolismo e l'equilibrio di massa col medicinale C14-radiomarcato con hanno dimostrato che più del 50% di una dose di irinotecan somministrata per via endovenosa viene escreto come medicinale inalterato: il 33% nelle feci, prevalentemente per via biliare e il 22% nell'urina.

Due vie metaboliche spiegano ciascuna l'eliminazione di almeno il 12% della dose:
- Idrolisi attraverso la carbossilesterasi nel metabolita attivo SN-38. L'SN-38 viene eliminato essenzialmente mediante glucuronazione e successivamente attraverso l'escrezione biliare e quella renale (meno dello 0,5% della dose di irinotecan). L'SN-38 glucuronide viene in seguito probabilmente idrolizzato nell'intestino.
- Ossidazioni dipendenti dagli enzimi- citocromo P450 3A che portano all'apertura dell'anello esterno della piperidina con formazione di APC (derivato dell'acido aminopentanoico) e di NPC (derivato amminico primario) (vedere paragrafo 4.5).

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

Eliminazione
In uno studio di fase I su 60 pazienti che hanno ricevuto la somministrazione di un dosaggio di 100-750 mg/m² in infusione endovenosa di 30 minuti ogni 3 settimane, irinotecan ha evidenziato un profilo di eliminazione bifasica o trifasica. La clearance plasmatica media è stata di 15 l/h/m^2. L'emivita plasmatica media nel modello trifasico è stata di 12 minuti per la prima fase, 2,5 ore per la seconda fase e 14,2 ore per la fase terminale. L'SN-38 ha evidenziato un profilo di eliminazione bifasico con un valore medio dell'emivita di eliminazione terminale di 13,8 ore.

La clearance di irinotecan è inferiore del 40% circa nei pazienti con bilirubinemia fra 1,5 e 3 volte il limite normale superiore. In questi pazienti, una dose di irinotecan di 200 mg/m² porta a una concentrazione plasmatica del medicinale simile a quella osservata con 350 mg/m² in pazienti affetti da cancro con parametri epatici normali.

Linearità/Non linearità
Un'analisi farmacocinetica di popolazione per irinotecan è stata condotta su 148 pazienti con carcinoma colon-rettale metastatico, trattati con vari regimi di somministrazione e varie dosi nell'ambito di studi di fase II. I parametri farmacocinetici stimati attraverso un modello a tre compartimenti si sono dimostrati molto vicini a quelli osservati negli studi di fase I. Tutti gli studi hanno evidenziato che l'esposizione a irinotecan (CPT-11) e a SN-38 aumenta proporzionalmente con la dose di CPT-11 somministrata; la farmacocinetica di entrambi è indipendente dal numero dei cicli precedenti e dallo schema di somministrazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche
L'intensità delle tossicità più rilevanti indotte da irinotecan (ad es. leuconeutropenia e diarrea) è correlata all'esposizione (AUC) al farmaco originario e al metabolita SN-38. Sono state osservate correlazioni significative tra la tossicità ematologica (diminuzione del numero di globuli bianchi e dei neutrofili ai valori minimi) o l'intensità della diarrea e i valori dell'AUC sia di irinotecan che del metabolita SN-38 nella monoterapia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

In ratti trattati una volta la settimana per 13 settimane alla dose massima di 150 mg/m² (che è meno della metà della dose umana raccomandata), non sono stati segnalati tumori legati al trattamento a 91 settimane di distanza del termine del trattamento.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo E420
Acido lattico
Sodio idrossido (pH 3,5)
Acido cloridrico (pH 3,5 quando richiesto)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, tranne quelli specificati nel paragrafo 6.6 (vedere anche paragrafo 4.2).

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non ancora aperto
3 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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 l'apertura
Il contenuto del flaconcino deve essere usato immediatamente dopo la rottura del flaconcino.

Dopo la diluizione
È stato dimostrato che la stabilità chimica e fisica durante l'uso del prodotto dopo la diluizione nelle soluzioni raccomandate per l'infusione (vedere paragrafo 6.6) dura 24 ore a 30°C e 48 ore a 2-8°C.
Dal punto di vista microbiologico, a meno che i metodi di apertura e diluizione escludano il rischio di contaminazione microbica, il prodotto va utilizzato immediatamente dopo la diluizione.
Se non viene utilizzato immediatamente, l'utente sarà responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione usati.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non congelare.
Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro scuro (tipo I) con chiusura in gomma bromobutilica e cappuccio metallico (alluminio) con disco in polipropilene. Il flaconcino può essere confezionato con o senza avvolgimento protettivo di plastica.

Tipi di confezione
1 flaconcino da 2 ml
1 flaconcino da 5 ml
1 flaconcino da 15 ml
1 flaconcino da 25 ml

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, si deve fare attenzione quando si maneggia Irinotecan Aurobindo. La diluizione va effettuata in condizioni asettiche da personale specializzato in un'area apposita. Si devono prendere precauzioni per evitare il contatto con la pelle e le membrane mucose.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

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

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

Eliminazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. – via San Giuseppe 102, 21047 - Saronno (VA)

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

038143018 - "20 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 2 ml
038143020 - "20 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 5 ml
038143044 - "20 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 15 ml
038143032 - "20 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 25 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15maggio 2008
Data del rinnovo più recente: 15 aprile 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021

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).