

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irinotecan Sandoz GmbH 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un (1) ml di concentrato contiene 20 mg di irinotecan cloridrato triidrato equivalente a 17,33 mg di irinotecan.

Un flaconcino da 2 ml contiene 40 mg di irinotecan cloridrato triidrato.

Un flaconcino da 5 ml contiene 100 mg di irinotecan cloridrato triidrato.

Un flaconcino da 7,5 ml contiene 150 mg di irinotecan cloridrato triidrato.

Un flaconcino da 15 ml contiene 300 mg di irinotecan cloridrato triidrato.

Un flaconcino da 25 ml contiene 500 mg di irinotecan cloridrato triidrato.

Eccipienti con effetto noto: Questo medicinale contiene sorbitolo E420 (45 mg/ml) e meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose ovvero è sostanzialmente privo di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida da incolore a giallo chiaro, Ph 3,0-3,8.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Irinotecan Sandoz GmbH è indicato per il trattamento dei pazienti con carcinoma coloretale avanzato:

- in associazione con 5-fluorouracile e acido folinico nei pazienti non sottoposti in precedenza a chemioterapia per la malattia avanzata.
- In monoterapia nei pazienti che non hanno risposto ad un regime terapeutico contenente 5-fluorouracile.

Irinotecan Sandoz GmbH in associazione con cetuximab è indicato nel trattamento dei pazienti con carcinoma coloretale metastatico esprimente il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con K-RAS *wild type*, non trattati in precedenza per la malattia metastatica o che abbiano fallito la risposta ad una terapia citotossica comprendente irinotecan (vedere paragrafo 5.1).

Irinotecan Sandoz GmbH in associazione con 5-fluorouracile, acido folinico e bevacizumab è indicato nella terapia di prima linea dei pazienti con carcinoma metastatico del colon o del retto.

Irinotecan Sandoz GmbH in associazione con capecitabina con o senza bevacizumab è indicato nella terapia di prima linea dei pazienti con carcinoma coloretale metastatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Medicinale da somministrare solo a soggetti adulti. Dopo la diluizione, la soluzione di Irinotecan Sandoz GmbH per infusione deve essere iniettata in un vaso centrale o periferico.

Dosaggio raccomandato

Monoterapia (per pazienti già trattati in precedenza)

La dose raccomandata di irinotecan è 350 mg/m² somministrati tramite infusione endovenosa della durata di 30-90 minuti ogni tre settimane (vedere di seguito "Modo di somministrazione" e i paragrafi 4.4 e 6.6).

Terapia di associazione (per pazienti non trattati in precedenza)

La sicurezza e l'efficacia dell'irinotecan in associazione con 5-fluorouracile (5FU) e acido folinico (AF) è stata stabilita con l'applicazione del seguente schema di somministrazione (vedere paragrafo 5.1):

- irinotecan più 5FU/AF ogni due settimane.

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

Per la posologia e il modo di somministrazione contemporanea di cetuximab, far riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di cetuximab.

Normalmente viene utilizzata la stessa dose di irinotecan somministrata negli ultimi cicli del regime precedente contenente il farmaco. L'irinotecan deve essere somministrato non prima di 1 ora dal termine dell'infusione di cetuximab.

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

Per la posologia e il metodo di somministrazione dell'associazione con capecitabina consultare il capitolo 5.1 e far riferimento ai capitoli pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina.

Correzione del dosaggio

L'irinotecan deve essere somministrato dopo che tutti gli eventi avversi siano rientrati ad un grado 0 o 1 della scala NCI-CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) e dopo la completa scomparsa della diarrea associata al trattamento.

All'inizio di una successiva infusione del farmaco, la dose di irinotecan (e del 5FU quando pertinente) deve essere diminuita in rapporto agli eventi avversi più gravi comparsi con l'infusione precedente. Il trattamento deve essere posticipato di 1 o 2 settimane per consentire il recupero dagli eventi avversi indotti dalla terapia.

Qualora si manifestino gli eventi avversi indicati di seguito, è necessario ridurre la dose del farmaco (irinotecan e/o 5FU quando pertinente) del 15-20%:

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

Seguire le indicazioni per la correzione del dosaggio di cetuximab in associazione con Irinotecan Sandoz GmbH contenute nel relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Per la correzione della dose di bevacizumab in associazione con irinotecan/5FU/AF far riferimento, parimenti, al relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

In associazione con capecitabina nei pazienti di 65 anni ed oltre, si raccomanda una riduzione della dose iniziale della capecitabina a 800 mg/m² due volte al giorno (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina). Far inoltre riferimento anche alle raccomandazioni sulla correzione della dose nei regimi di associazione fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina.

Durata della terapia

La terapia con l'irinotecan deve essere continuata fino al manifestarsi di una oggettiva progressione della malattia o di una tossicità inaccettabile.

Popolazioni particolari

Compromissione della funzionalità epatica

Monoterapia. Nei pazienti con performance status ≤ 2 la dose iniziale di irinotecan deve essere determinata sulla base dei livelli di bilirubina totale [fino a 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN)]: in questi pazienti con iperbilirubinemia e tempo di protrombina superiore al 50%, la clearance dell'irinotecan subisce, infatti, una diminuzione (vedere paragrafo 5.2), con un conseguente maggior rischio di tossicità ematologica. È necessario, pertanto, che i pazienti siano sottoposti ad un monitoraggio settimanale dei valori emocromocitometrici completi.

- Nei soggetti con valori della bilirubina fino a 1,5 volte l'ULN, la dose raccomandata di irinotecan è 350 mg/m².
- Nei soggetti con valori della bilirubina da 1,5 a 3 volte l'ULN, la dose raccomandata di irinotecan è 200 mg/m².
- Nei pazienti con valori della bilirubina oltre 3 volte l'ULN, il trattamento con l'irinotecan non deve essere effettuato (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Non sono disponibili dati sui pazienti con insufficienza epatica trattati con terapie di associazione dell'irinotecan con altri farmaci.

Compromissione della funzionalità renale

Poiché non sono stati condotti studi sull'impiego dell'irinotecan nei pazienti con insufficienza renale, l'uso del farmaco in questa popolazione di pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Anziani

Non sono stati effettuati studi specifici sulla farmacocinetica del medicinale negli anziani, nei quali, tuttavia, la dose da somministrare deve essere individuata con cautela a causa del più frequente deterioramento delle loro funzioni biologiche. Questa categoria di pazienti deve essere sottoposta a un monitoraggio più attento (vedere paragrafo 4.4).

Bambini

L'irinotecan non deve essere utilizzato nei bambini.

Modo di somministrazione

L'irinotecan è un farmaco citotossico, pertanto per le informazioni inerenti la diluizione e le particolari precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione vedere il paragrafo 6.6.

L'irinotecan non deve essere somministrato tramite bolo endovenoso o infusione endovenosa di durata inferiore a 30 minuti o superiore a 90 minuti.

Durata della terapia

La terapia con l'irinotecan deve essere continuata fino al manifestarsi di un'oggettiva progressione della malattia o di una tossicità intollerabile.

4.3 Controindicazioni

- Malattia infiammatoria cronica intestinale e/o ostruzione intestinale (vedere paragrafo 4.4)
- Anamnesi di grave ipersensibilità all'irinotecan cloridrato triidrato o a uno degli eccipienti di Irinotecan Sandoz GmbH.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.4 e 4.6).

- Livelli di bilirubina >3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (vedere paragrafo 4.4).
- Grave insufficienza midollare.
- Performance status OMS >2.
- Assunzione contemporanea di iperico (vedere paragrafo 4.5).
- Somministrazione contemporanea del vaccino contro la febbre gialla (rischio di una fatale reazione generalizzata ai vaccini.– vedere paragrafo 4.5)
- Per ulteriori controindicazioni riferibili al cetuximab o bevacizumab o capecitabina consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di ciascun farmaco.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'impiego dell'irinotecan deve essere ristretto ai reparti specializzati nella somministrazione di chemioterapie citotossiche e deve avvenire solamente sotto la supervisione di un medico qualificato nell'uso della chemioterapia antineoplastica.

In considerazione della natura e dell'incidenza degli eventi avversi, l'irinotecan sarà prescritto nei casi descritti di seguito solo dopo attenta valutazione dei benefici attesi in rapporto ai possibili rischi:

- pazienti con un fattore di rischio, specialmente quelli con un performance status (OMS) = 2.
- Rari casi di pazienti ritenuti non in grado di osservare le raccomandazioni sulla gestione degli eventi avversi (necessità di un trattamento antidiarroico immediato e prolungato associato all'assunzione di un elevato quantitativo di liquidi all'insorgere della diarrea tardiva), per i quali si raccomanda una rigida sorveglianza ospedaliera.

Quando l'irinotecan è utilizzato in monoterapia, la prescrizione abituale prevede uno schema di somministrazione ogni 3 settimane. Tuttavia nei pazienti che possono necessitare di un follow-up più ravvicinato o che sono particolarmente a rischio di grave neutropenia, è possibile considerare una somministrazione settimanale (vedere paragrafo 5.1)

Diarrea tardiva

I pazienti devono essere informati del rischio d'insorgenza di diarrea tardiva che può comparire oltre le 24 ore dalla somministrazione dell'irinotecan o in qualsiasi momento prima del ciclo successivo. Per quanto riguarda la monoterapia, il tempo mediano alla prima emissione di feci liquide è stato di 5 giorni dall'infusione dell'irinotecan. In tale evenienza i pazienti devono informare rapidamente il medico e iniziare immediatamente la terapia adeguata.

I soggetti con un maggior rischio di diarrea sono quelli sottoposti a precedente radioterapia pelvica/addominale, quelli con iperleucocitosi al basale, quelli con performance status ≥ 2 e i soggetti di sesso femminile. Se non adeguatamente trattata, la diarrea può essere potenzialmente fatale soprattutto nei pazienti con concomitante neutropenia.

Alla prima comparsa di feci liquide, il paziente deve iniziare ad assumere elevati quantitativi di liquidi contenenti elettroliti e avviare immediatamente un'adeguata terapia antidiarroica che sarà prescritta presso il reparto ospedaliero in cui è stata effettuata la somministrazione dell'irinotecan. Dopo la dimissione dall'ospedale, i pazienti devono procurarsi quanto prima i farmaci prescritti in modo da poter trattare la diarrea non appena si manifesti e devono altresì informare il loro medico o il reparto che si occupa della terapia con l'irinotecan, quando/se la diarrea compare.

Il trattamento antidiarroico attualmente raccomandato consiste nell'assunzione di loperamide ad alte dosi (4 mg per la prima dose e poi 2 mg ogni 2 ore) che deve essere continuata per 12 ore dopo l'ultima emissione di feci liquide e non deve essere modificata. In nessun caso la loperamide deve essere somministrata per più di 48 ore consecutive a queste dosi (a causa del rischio di ileo paralitico), né per meno di 12 ore.

Qualora la diarrea si associ a grave neutropenia (conta dei neutrofili $< 500 \text{ cell/mm}^3$), alla terapia antidiarroica deve essere aggiunto un antibiotico ad ampio spettro

Nei casi descritti di seguito si richiede che oltre alla somministrazione di antibiotici si provveda al trattamento della diarrea in regime di ricovero:

- diarrea associata a febbre
- diarrea grave (che necessiti di idratazione per via endovenosa)
- diarrea di durata superiore a 48 ore dopo la somministrazione della loperamide ad alte dosi

La loperamide non deve essere somministrata a scopo profilattico, neanche ai pazienti che siano incorsi in una diarrea tardiva nei precedenti cicli terapeutici.

Nei pazienti che abbiano manifestato una diarrea grave, si raccomanda una riduzione della dose nei cicli successivi (vedere paragrafo 4.2).

Ematologia

Durante la terapia con l'irinotecan si raccomanda di effettuare un monitoraggio settimanale tramite esame emocromitometrico completo. I pazienti devono essere consapevoli del rischio di neutropenia e del significato della febbre. La neutropenia febbrile, in particolare, (temperatura $>38^\circ\text{C}$ e conta dei neutrofili $\leq 1000 \text{ cell/mm}^3$) deve essere trattata con urgenza in regime ospedaliero con la somministrazione di un antibiotico ad ampio spettro per via endovenosa.

Nei pazienti che abbiano manifestato gravi eventi ematologici, si raccomanda una riduzione della dose della somministrazione successiva (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con grave diarrea hanno un maggior rischio di infezioni e tossicità ematologica e devono essere sottoposti ad esami emocromocitometrici completi.

Insufficienza epatica

All'ingresso e prima di ogni ciclo devono essere effettuati gli esami per il controllo della funzionalità epatica.

Nei pazienti con livelli di bilirubina compresi tra 1,5 e 3 volte l'ULN deve essere effettuato settimanalmente un esame emocromocitometrico completo a causa della diminuzione della clearance dell'irinotecan (vedere paragrafo 5.2) e pertanto dell'aumento del rischio di tossicità ematologica in questa popolazione. L'irinotecan non deve essere pertanto somministrato ai pazienti con valori della bilirubina >3 volte l'ULN (vedere paragrafo 4.3).

Nausea e vomito

Prima dell'avvio di ogni trattamento con l'irinotecan si raccomanda la somministrazione di una terapia antiemetica profilattica in quanto nausea e vomito sono stati segnalati di frequente. I pazienti con vomito associato a diarrea tardiva devono essere ricoverati quanto prima per essere sottoposti al trattamento adeguato.

Sindrome colinergica acuta

In caso di manifestazione di sindrome colinergica acuta (definita dalla comparsa di diarrea precoce e numerosi altri segni e sintomi tra cui sudorazione, crampi addominali, miosi e salivazione), somministrare atropina solfato (250 microgrammi per via sottocutanea) a meno di controindicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.8).

Applicare cautela nel trattamento dei pazienti con asma. Nei soggetti che abbiano evidenziato una grave e acuta sindrome colinergica, con la somministrazione delle successive dosi di irinotecan si raccomanda l'impiego di atropina solfato a scopo profilattico.

Patologie respiratorie

Durante la terapia con Irinotecan Sandoz GmbH si è potuta osservare la non frequente manifestazione di una malattia polmonare interstiziale sotto forma di infiltrati polmonari, che può essere fatale. I fattori di rischio che possono essere associati allo sviluppo della malattia polmonare interstiziale includono l'uso di farmaci pneumotossici, la radioterapia e i fattori stimolanti le colonie. I pazienti con fattori di rischio devono pertanto essere attentamente monitorati per l'insorgenza di sintomi respiratori sia prima che dopo la terapia con l'irinotecan.

Stravaso

Sebbene irinotecan non sia un noto vescicante, si deve prestare attenzione per evitare lo stravaso e il sito di infusione deve essere monitorato al fine di evidenziare eventuali segni di infiammazione. Nel caso si verifichi stravaso, si raccomanda il lavaggio del sito e l'applicazione di ghiaccio.

Anziani

A causa del più frequente deterioramento delle funzioni biologiche e in particolare della funzionalità epatica, nei pazienti anziani è necessario adoperare cautela nella scelta della dose dell'irinotecan (vedere paragrafo 4.2).

Infiammazione intestinale e/o occlusione intestinale croniche

I pazienti con ostruzione intestinale non devono essere sottoposti alla terapia con l'irinotecan fino a quando l'ostruzione non si sia risolta (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione della funzionalità renale

Non sono stati condotti studi su questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Patologie cardiache

In seguito alla terapia con irinotecan sono stati osservati eventi ischemici miocardici, in prevalenza nei pazienti con malattia cardiaca di base, con altri noti fattori di rischio per la malattia cardiaca o sottoposti in precedenza a chemioterapia citotossica (vedere il paragrafo 4.8).

Pertanto i pazienti con fattori di rischio noti devono essere attentamente monitorati, e devono essere adottate misure atte a ridurre al minimo tutti i fattori di rischio modificabili (per esempio il fumo, l'ipertensione e l'iperlipidemia).

Effetti immunosoppressori/aumento della sensibilità alle infezioni/vaccinazioni

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

Pazienti con riduzione dell'attività dell'uridina difosfato glucuroniltransferasi (UGT)

Una via metabolica per l'inattivazione del metabolita attivo dell'irinotecan SN-38 è la glucuronidazione nel suo glucuronide inattivo SN-38 (SN-38G) da parte dell'enzima uridina difosfato glucuroniltransferasi 1A1 (UGT1A1). L'attività dell'UGT1A1 è ridotta negli individui con polimorfismi dell'UGT1A1*28 o carenza congenita dell'UGT1A1 (sindrome di Crigler-Najjar di tipo 1 e 2). I dati risultanti da una metanalisi indicano che i soggetti omozigoti per l'allele UGT1A1*28, hanno un maggior rischio di tossicità ematologica (grado III-IV) correlata alla somministrazione dell'irinotecan a dosi moderate o elevate (>150 mg/m²), per cui la relazione tra il genotipo UGT1A1 e l'insorgenza della diarrea indotta dall'irinotecan non può essere esclusa.

Nel caso della somministrazione di 20 mg/ml di irinotecan a pazienti che si sanno essere omozigoti per il polimorfismo dell'UGT1A1*28, è necessario utilizzare la dose iniziale abituale, tuttavia, sulla base della relazione tra il genotipo e la tossicità ematologica, i soggetti che sono identificati come omozigoti per l'UGT1A1*28 devono essere intensamente monitorati per l'insorgenza di ematotossicità. Qualora, durante i cicli precedenti, i pazienti siano incorsi in una tossicità ematologica intollerabile, è possibile considerare una riduzione posologica del farmaco la cui esatta dimensione per questa popolazione di pazienti non è tuttavia

nota, un aspetto che rende necessario valutare la necessità di successive correzioni in rapporto alla tolleranza del trattamento manifestata dal singolo soggetto.

Altro

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere il farmaco. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol sodio (23 mg) per dose ovvero è sostanzialmente privo di sodio.

Nei pazienti che hanno manifestato episodi di disidratazione associati a diarrea e/o vomito o sepsi, sono stati osservati casi non frequenti di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza circolatoria.

Durante e per almeno tre mesi dopo l'interruzione del trattamento è necessario che i pazienti adottino adeguate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6).

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

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione

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

Numerosi studi hanno dimostrato che la somministrazione contemporanea di farmaci anticonvulsivanti che inducono l'attività del CYP3A (ad es. carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) causa una riduzione dell'esposizione all'irinotecan, all'SN-38 e all'SN-38 glucuronide e a ridotti effetti farmacodinamici. Gli effetti di tali farmaci anticonvulsivanti si sono riflessi in una diminuzione dell'AUC dell'SN-38 e SN-38G del 50% o superiore. Oltre all'induzione enzimatica del citocromo P450 3A, infine, un ruolo importante nella riduzione dell'esposizione all'irinotecan e ai suoi metaboliti, può essere svolto dal potenziamento della glucuronidazione e dalla maggiore escrezione biliare.

In uno studio è stato evidenziato che, rispetto alla monoterapia, la co-somministrazione dell'irinotecan con ketoconazolo ha causato una diminuzione dell'AUC dell'APC dell'87% e ad un aumento dell'AUC dell'SN-38 del 109%.

Deve inoltre essere osservata cautela nei pazienti che assumono contemporaneamente farmaci per inibire (ad es. il ketoconazolo) o indurre (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) il metabolismo mediato dal citocromo P450 3A4: la somministrazione concomitante dell'irinotecan con un inibitore/induttore di questa via metabolica può alterare il metabolismo dell'irinotecan e deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

In un piccolo studio di farmacocinetica (n=5) in cui l'irinotecan (350 mg/m²) è stato co-somministrato con erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) 900 mg, è stata osservata una diminuzione del 42% della concentrazione plasmatica del metabolita attivo dell'irinotecan SN-38. Poiché, pertanto, l'erba di San Giovanni diminuisce i livelli plasmatici dell'SN-38, la somministrazione contemporanea di erba di San Giovanni con l'irinotecan deve essere evitata (vedere paragrafo 4.3).

Per contro, la co-somministrazione del 5FU/AF nel regime di associazione non modifica la farmacocinetica dell'irinotecan.

Atazanavir solfato

La co-somministrazione di atazanavir solfato, un inibitore del CYP3A4 e dell'UGT1A1, ha il potenziale di aumentare l'esposizione sistemica a SN-38, il metabolita attivo di irinotecan. I medici devono tenerne conto nel somministrare questi farmaci.

Interazioni comuni a tutti gli agenti citotossici

Anticoagulanti

L'uso di anticoagulanti è comune, a causa di un aumento del rischio di eventi trombotici nelle patologie tumorali.

Se sono indicati anticoagulanti antagonisti della vitamina K, è necessaria una maggiore frequenza di monitoraggio dell'INR (International Normalized Ratio), a causa del loro basso indice terapeutico, dell'elevata variabilità intra-individuale della trombogenicità ematica e della possibile interazione tra gli anticoagulanti orali e la chemioterapia antitumorale.

Uso concomitante controindicato

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

Uso concomitante non raccomandato

- Vaccini vivi attenuati (eccetto la febbre gialla): rischio di malattia sistemica, possibilmente fatale (per esempio infezioni). Questo rischio è maggiore nei pazienti che sono già immunodepressi a causa della malattia di base. Usare un vaccino inattivato, se disponibile (poliomielite)
- Fenitoina: rischio di esacerbazione delle convulsioni derivanti dalla diminuzione dell'assorbimento digestivo di fenitoina causato dal farmaco citotossico.

Uso concomitante da prendere in considerazione

- Ciclosporina, tacrolimus: eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione

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

In uno studio (AVF2107g) è emerso che le concentrazioni di irinotecan nei pazienti sottoposti alla terapia in bolo con la combinazione irinotecan/5FU/AF (125 mg/m² di irinotecan, 500 mg/m² di 5-FU, e 20 mg/m² di leucovorina, somministrati in cicli ripetuti di 6 settimane, comprendenti un trattamento settimanale per 4 settimane, seguito da 2 settimane di riposo) da sola e in associazione con bevacizumab si sono dimostrate simili. In un sottogruppo di soggetti (circa 30 per braccio di trattamento) sono poi state analizzate le concentrazioni plasmatiche dell'SN-38, il metabolita attivo dell'irinotecan le quali si sono rivelate in media più alte del 33% nei pazienti sottoposti alla terapia con la combinazione irinotecan/5FU/AF in associazione con bevacizumab rispetto alla terapia in bolo con la combinazione irinotecan/5FU/AF da sola. Tuttavia, a causa dell'elevata variabilità intersoggetto e della limitatezza del campione, non è sicuro se l'incremento dei livelli di SN-38 osservato sia stato dovuto al bevacizumab. Lo studio ha inoltre evidenziato un piccolo aumento degli eventi avversi di diarrea e leucopenia di grado 3/4. Tra i pazienti sottoposti alla terapia con irinotecan/5FU/AF in associazione con bevacizumab è stato inoltre attuato un numero superiore di riduzioni della dose.

I pazienti che sviluppano neutropenia, leucopenia o diarrea grave con l'associazione bevacizumab più irinotecan devono ricevere una modifica della dose come specificato nel paragrafo 4.2 "Posologia e modo somministrazione".

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non esistono dati sull'uomo sull'effetto di irinotecan sulla fertilità. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità di irinotecan sulla fertilità della prole (vedere il paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso dell'irinotecan nelle pazienti in gravidanza. Irinotecan si è dimostrato embriotossico e teratogeno negli animali (vedere il paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi sugli animali e del meccanismo d'azione di irinotecan, questa sostanza non deve essere usata durante la gravidanza, specialmente nel primo trimestre, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con irinotecan. In ogni singolo caso i vantaggi del trattamento devono essere comparati ai possibili rischi per il feto.

Donne in età fertile/contraccezione

Alle donne in età fertile in trattamento con l'irinotecan deve essere raccomandato di evitare di incorrere in una gravidanza e di avvertire immediatamente il proprio medico qualora ciò dovesse verificarsi.

Durante e per almeno tre mesi dopo la terapia gli uomini e le donne in età fertile devono adottare adeguate misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se l'irinotecan sia escreto nel latte materno umano. Il ¹⁴C-irinotecan è stato individuato nel latte delle femmine di ratto in fase di allattamento.

Di conseguenza, a causa dei potenziali eventi avversi nei neonati allattati, l'allattamento è controindicato in corso di trattamento con Irinotecan Sandoz GmbH(vedere paragrafo 4.3).

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

I pazienti devono essere informati della possibilità d'insorgenza di capogiri o disturbi visivi che possono verificarsi entro 24 ore dalla somministrazione dell'irinotecan e devono essere avvertiti anche di non utilizzare macchinari o guidare nel caso compaiano tali sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati descritti in questo paragrafo si riferiscono all'irinotecan. Non vi sono evidenze che il profilo di sicurezza dell'irinotecan sia influenzato dal cetuximab o vice versa. Nell'associazione con cetuximab, gli ulteriori effetti indesiderati segnalati sono stati quelli previsti per il cetuximab (come ad es. 88% di eruzioni acneiformi). Per le informazioni sugli eventi avversi dell'associazione con cetuximab, far riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quest'ultimo.

Per le informazioni sugli eventi avversi dell'associazione con bevacizumab, far riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quest'ultimo.

Le reazioni avverse al farmaco segnalate nei pazienti trattati con capecitabina più irinotecan oltre a quelle osservate nella monoterapia con capecitabina o osservate ad una classe di frequenza più elevata rispetto alla monoterapia con capecitabina, comprendono: *molto comuni, reazioni avverse di tutti i gradi:* trombosi/embolia; *comuni, reazioni avverse di tutti i gradi:* reazioni di ipersensibilità, infarto/ischemia cardiaca; *comuni, reazioni avverse di grado 3 e 4:* neutropenia febbrile. Per le informazioni complete sulle reazioni avverse indotte dalla capecitabina, far riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per questo specifico farmaco.

Le reazioni avverse di grado 3 e 4 osservate nei pazienti trattati con capecitabina in associazione con irinotecan e bevacizumab oltre a quelle osservate nella monoterapia con capecitabina o osservate ad una classe di frequenza più elevata rispetto alla monoterapia con capecitabina, comprendono: *comuni, reazioni avverse di grado 3 e 4:* neutropenia, embolia/trombosi, ipertensione e infarto/ischemia cardiaca. Per le informazioni complete sulle reazioni avverse indotte dalla capecitabina e bevacizumab, far riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina e del bevacizumab.

I seguenti eventi avversi considerati possibilmente o probabilmente associati alla somministrazione dell'irinotecan sono stati segnalati in 765 pazienti che hanno ricevuto la dose raccomandata di 350 mg/m² in monoterapia e in 145 pazienti trattati con l'irinotecan in associazione con 5FU/AF ogni 2 settimane alla dose raccomandata di 180 mg/m².

Gli effetti indesiderati più frequenti sono diarrea precoce e tardiva, neutropenia, anemia, trombocitopenia, alopecia e febbre in assenza di infezione.

Gli effetti indesiderati gravi e le tossicità dose-limitanti che richiedono un intervento medico immediato sono diarrea precoce e tardiva che può essere grave e refrattaria, neutropenia, nausea e/o vomito e difficoltà respiratorie.

Frequenza stimata: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) e molto rari ($< 1/10.000$).

INFEZIONI E INFESTAZIONI

Non comuni. Insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardio-circolatoria nei pazienti con sepsi.

PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO

La neutropenia è un effetto tossico dose-limitante che si è dimostrato di natura reversibile e non cumulativa con una mediana di giorni al nadir di 8 giorni a prescindere dall'utilizzo del farmaco in monoterapia o in associazione.

Monoterapia

Molto comuni. È stata osservata neutropenia nel 78,7 % dei pazienti e in forma grave nel 22,6% dei soggetti (conta dei neutrofili < 500 cell/mm³). Dei cicli valutabili il 18% evidenziava una conta dei neutrofili al di sotto di 1000 cell/mm³, con un 7,6% con valori inferiori a 500 cell/mm³. Il ripristino dei valori normali è stato ottenuto solitamente entro il giorno 22.

È stata segnalata anemia nel 58,7% circa dei pazienti (8% con emoglobina < 80 g/l e 0,9% con emoglobina < 65 g/l).

Si sono verificati episodi infettivi nel 10,3% circa dei pazienti (2,5% dei cicli).

Comuni. Febbre senza grave neutropenia nel 6,2% dei pazienti e nell'1,7% dei cicli. –Episodi infettivi associati a grave neutropenia nel 5,3% circa dei pazienti (1,1% dei cicli) con 2 casi di decesso.

È stata osservata trombocitopenia (< 100.000 cell/mm³) nel 7,4% dei pazienti e nell'1,8% dei cicli con conta delle piastrine ≤ 50.000 cell/mm³ rispettivamente nello 0,9% e nello 0,2% dei cicli. In quasi tutti i pazienti i valori sono ritornati nell'intervallo di normalità entro il giorno 22.

Terapia di associazione

Molto comuni. È stata osservata neutropenia nell'82,5% dei pazienti e in forma grave nel 9,8 % dei soggetti (conta dei neutrofili < 500 cell/mm³). Dei cicli valutabili, il 67,3 % ha evidenziato una conta dei neutrofili al di sotto di 1000 cell/mm³ con un 2,7% con valori inferiori a 500 cell/mm³. Il ripristino dei valori normali è stato ottenuto solitamente entro il giorno 7-8.

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

È stata osservata trombocitopenia (< 100.000 cell/mm³) nel 32,6% dei pazienti e nel 21,8% dei cicli. Non è stato rilevato nessun caso di trombocitopenia grave (< 50.000 cell/mm³).

Comuni. Febbre senza neutropenia grave nel 3,4% dei pazienti e nello 0,9% dei cicli.

Episodi infettivi nel 2% circa dei pazienti (0,5% dei cicli) con neutropenia grave nel 2,1% circa dei pazienti (0,5% dei cicli) e che hanno causato 1 decesso.

Molto rari. Un (1) caso di trombocitopenia periferica con anticorpi antiplastrine.

DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Non comuni. Lievi reazioni allergiche.

Rari. Reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO

Molto rari. Ci sono state segnalazioni post-marketing molto rare di disturbi transitori della parola associati all'infusione dell'irinotecan.

PATOLOGIE CARDIACHE

Rari. Ipertensione durante o dopo l'infusione.

PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE

Non comuni Malattia polmonare interstiziale manifestatasi con infiltrati polmonari. Effetti precoci quali dispnea (vedere paragrafo 4.4).

PATOLOGIE GASTROINTESTINALI

Diarrea tardiva

La diarrea (che si manifesta più di 24 ore dopo la somministrazione) è una tossicità dose-limitante dell'irinotecan.

Monoterapia

Molto comuni. Diarrea grave nel 20% dei pazienti che hanno seguito le raccomandazioni per la gestione della diarrea. La diarrea grave è comparsa nel 14% dei cicli valutabili. Il tempo mediano alla prima emissione di feci liquide è stato di 5 giorni dall'infusione di Irinotecan Sandoz GmbH.

Terapia di associazione

Molto comuni. Diarrea grave nel 13,1 % dei pazienti che hanno seguito le raccomandazioni per la gestione della diarrea. La diarrea grave è comparsa nel 3,9 % dei cicli valutabili.

Non comuni. Casi di colite pseudo-membranosa, uno dei quali documentato batteriologicamente (*Clostridium difficile*).

Nausea e vomito

Monoterapia

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

Terapia di associazione

Comuni. Incidenza inferiore di vomito e nausea grave (rispettivamente 2,1% e 2,8% dei pazienti).

Disidratazione

Comuni. Episodi di disidratazione associati a diarrea e/o vomito.

Non comuni. Nei pazienti che hanno manifestato episodi di disidratazione associati a diarrea e/o vomito sono stati osservati casi non frequenti di insufficienza renale, ipotensione o insufficienza cardio-circolatoria.

Altre patologie gastrointestinali

Comuni. Stipsi correlata all'irinotecan e/o alla loperamide così suddivisa:

- monoterapia: in meno del 10% dei pazienti
- terapia di associazione: nel 3,4% dei pazienti

Non comuni. Ostruzione intestinale, ileo o emorragia gastrointestinale.

Rari Colite, tra cui tiflite, colite ulcerosa e ischemica e perforazione intestinale.

Casi di pancreatite sintomatica o asintomatica associati alla terapia con l'irinotecan.
Altri effetti lievi tra cui anoressia, dolore addominale e mucosite.

PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

Molto comuni. Alopecia reversibile.
Non comuni. Lievi reazioni cutanee.

PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE

Molto comuni. Febbre in assenza di infezione e senza grave neutropenia concomitante nel 12% dei pazienti sottoposti a monoterapia.

Comuni. Sindrome colinergica acuta: grave sindrome colinergica acuta transitoria nel 9% dei pazienti sottoposti a monoterapia e nell'1,4% dei pazienti trattati con la terapia di associazione. I sintomi principali sono stati identificati nella diarrea precoce e in vari altri sintomi come dolore addominale, congiuntivite, rinite, ipotensione, vasodilatazione, sudorazione, brividi, malessere, capogiri, alterazioni della vista, miosi, lacrimazione e aumento della salivazione durante o entro le prime 24 ore dall'infusione dell'irinotecan. Questi sintomi scompaiono dopo la somministrazione di atropina (vedere paragrafo 4.4):

Grave astenia in meno del 10% dei pazienti sottoposti a monoterapia e nel 6,2% dei pazienti trattati con la terapia di associazione, la cui relazione causale con l'irinotecan non è stata chiaramente stabilita.

Febbre in assenza di infezione e senza concomitante grave neutropenia nel 6,2% dei pazienti trattati con la terapia di associazione.

Non comuni. Lievi reazioni nella sede dell'infusione.

PATOLOGIE DELL'APPARATO MUSCOLO SCHELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO

Rari. Effetti precoci quali contrazioni muscolari o crampi e parestesia.

ESAMI DIAGNOSTICI

Molto comuni. Livelli sierici transitori (grado 1 e 2) di SGPT, SGOT, fosfatasi alcalina, o bilirubina rispettivamente nel 15%, 11%, 11% e 10% dei pazienti in assenza di metastasi epatiche progressive durante la somministrazione della terapia di associazione.

Comuni. Transitori incrementi lievi-moderati (grado 1 e 2) dei livelli sierici di transaminasi, fosfatasi alcalina o bilirubina rispettivamente nel 9,2%, 8,1%, 1,8% dei pazienti in assenza di metastasi epatiche progressive durante la somministrazione della monoterapia. Aumenti transitori da lievi a moderati dei livelli sierici di creatinina nel 7,3% dei pazienti. Livelli sierici transitori di bilirubina di grado 3 nell'1% dei pazienti sottoposti alla terapia di associazione. Nessuna manifestazione di grado 4.

Rari. Ipokaliemia e iponatremia correlate soprattutto a diarrea e vomito.

Molto rari. Aumenti dell'amilasi e/o lipasi.

[Segnalazione delle reazioni avverse sospette.](#)

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

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio a dosi fino a circa il doppio della dose terapeutica raccomandata, che possono rivelarsi fatali. Le reazioni avverse più significative segnalate sono state grave neutropenia e grave diarrea. Non vi è disponibilità di alcun antidoto conosciuto per il sovradosaggio da irinotecan. Grave astenia in meno del 10% dei pazienti sottoposti a monoterapia e nel 6,2% dei pazienti trattati con la terapia di associazione, la cui relazione causale con Irinotecan Sandoz GmbH non è stata chiaramente stabilita. Per prevenire la disidratazione dovuta alla diarrea e per trattare le complicanze di carattere infettivo è necessario istituire cure di supporto del massimo livello.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX19

Dati sperimentali

L'irinotecan è un derivato semi-sintetico della camptotecina. È un agente antineoplastico che agisce come specifico inibitore della DNA topoisomerasi I. Nella maggior parte dei tessuti è metabolizzato dalla carbossilesterasi nell'SN-38 che rispetto all'irinotecan si è rivelato più attivo sulla topoisomerasi I purificata e più citotossico nei confronti di numerose linee cellulari tumorali murine e umane. L'inibizione della DNA topoisomerasi I da parte dell'irinotecan o dell'SN-38 induce lesioni del DNA a singola elica che bloccano la forcella di replicazione del DNA e sono responsabili della citotossicità. L'attività citotossica ha dimostrato, inoltre, di essere tempo-dipendente e specifica della fase S.

In vitro, l'irinotecan e l'SN-38 hanno dimostrato di non essere riconosciuti significativamente dalla glicoproteina P (MDR) e mostrano un'attività citotossica nei confronti delle linee cellulari resistenti alla doxorubicina e vinblastina.

Inoltre, l'irinotecan esercita in vivo un'ampia attività antineoplastica nei confronti di modelli tumorali murini (adenocarcinoma duttale pancreatico P03, adenocarcinoma mammario MA16/C, adenocarcinoma del colon C38 e C51) e di xenoinnesti umani (adenocarcinoma del colon Co-4, adenocarcinoma mammario Mx-1, adenocarcinoma gastrico ST-15 e SC-16). L'irinotecan è attivo altresì anche contro i tumori esprimenti la glicoproteina P (MDR) (leucemia P388 resistente alla vincristina e doxorubicina).

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

Pazienti con ridotta attività UGT1A1

L'uridina difosfato-glicuronosiltransferasi 1A1 (UGT1A1) è coinvolta nella disattivazione metabolica del metabolita attivo dell'irinotecan, SN-38, a gluconoride SN-38 inattivo (SN-38G). Il gene per la UGT1A1 è altamente polimorfico, determinando capacità metaboliche variabili tra gli individui. Una specifica variazione del gene per la UGT1A1 include un polimorfismo della regione promoter nota come variante UGT1A1*28. Questa variante ed altri difetti congeniti nella espressione della UGT1A1 (come sindrome di Crigler-Najjar e sindrome di Gilbert's) sono associati ad un'attività ridotta di questo enzima. I dati di una meta analisi indicano che gli individui affetti dalla sindrome di Crigler-Najjar (tipi 1 e 2) o quelli che sono omozigoti per l'allele UGT1A1*28 (sindrome di Gilbert's) sono esposti ad un rischio maggiore di tossicità ematologica (grado 3 e grado 4) a seguito della somministrazione di dosi moderate o elevate (> 150 mg/m²) di irinotecan. Non è stata stabilita una correlazione tra il genotipo della UGT1A1 ed il verificarsi della diarrea indotta dall'irinotecan.

Ai pazienti noti per essere omozigoti per la UGT1A1*28 si deve somministrare la dose iniziale di irinotecan normalmente indicata. Tuttavia, questi pazienti devono essere monitorati per la tossicità ematologica. Una riduzione della dose iniziale di irinotecan deve essere valutata per quei pazienti che hanno mostrato tossicità ematologica con un precedente trattamento. L'esatta riduzione della dose iniziale in questi pazienti non è

stata stabilita e qualsiasi modifica successiva della dose deve essere effettuata sulla base della tollerabilità del paziente al trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Attualmente ci sono dati insufficienti per trarre conclusioni sull'utilità clinica della determinazione del genotipo della UGT1A1.

Dati clinici

Terapia di associazione nel trattamento di prima linea del carcinoma coloretale metastatico

Terapia di associazione con acido folinico e 5-fluorouracile

È stato condotto uno studio clinico di fase III su 385 pazienti non trattati in precedenza, con cancro coloretale metastatico e sottoposti ad uno schema di somministrazione ogni 2 settimane (vedere paragrafo 4.2) o settimanale. Nello schema di somministrazione ogni 2 settimane, il giorno 1, la somministrazione dell'irinotecan alla dose di 180 mg/m² ogni 2 settimane è seguita dall'infusione di acido folinico (200 mg/m² in 2 ore) e 5 fluorouracile (400 mg/m² tramite bolo endovenoso seguito da 600 mg/m² in infusione endovenosa della durata di 22 ore). Il giorno 2 viene somministrato l'acido folinico e il 5-fluorouracile alla stessa dose e con lo stesso schema. Nello schema settimanale, la somministrazione dell'irinotecan alla dose di 80 mg/m² è seguita dall'infusione di acido folinico (500 mg/m² in infusione endovenosa di 2 ore) e 5 fluorouracile (2300 mg/m² in infusione endovenosa della durata di 24 ore) nell'arco di 6 settimane.

Nella sperimentazione della terapia di associazione con i 2 regimi sopra descritti, l'efficacia dell'irinotecan è stata valutata in 198 pazienti trattati.

	Regimi di associazione (n=198)		Schema settimanale (n=50)		Schema ogni 2 settimane (n=148)	
	Irinotecan+5FU/ AF	5FU/AF	Irinotecan+5FU/ AF	5FU/AF	Irinotecan+5FU/ AF	5FU/AF
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 mediano alla progressione (mesi)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
valore di p	p<0,001		NS		p=0,001	
Durata mediana della risposta (mesi)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
valore di p	NS		p=0,043		NS	
Durata mediana della risposta e stabilizzazione (mesi)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
valore di p	p<0,001		NS		p=0,003	
Tempo mediano al fallimento della terapia (mesi)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
valore di p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Sopravvivenza mediana	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0

(mesi)					
valore di p	p=0,028	NS		p=0,041	

5FU: 5 -fluorouracile

AF: acido folinico

NS: non significativo

*: secondo l'analisi della popolazione per protocollo.

Nello schema di somministrazione settimanale, l'incidenza della diarrea grave è stata del 44,4% nei pazienti trattati con l'irinotecan in associazione con 5FU/AF e del 25,6% nei pazienti trattati con solo 5FU/AF. L'incidenza della neutropenia grave (conta dei neutrofili < 500 cell/mm³) è stata del 5,8% nei pazienti trattati con l'irinotecan in associazione con 5FU/AF e del 2,4% nei pazienti trattati con solo 5FU/AF.

Inoltre, il tempo mediano al deterioramento definitivo del performance status si è dimostrato significativamente più lungo nel gruppo della terapia di associazione rispetto a quello della sola combinazione 5FU/AF (p=0,046).

In questo studio di fase III la qualità di vita è stata valutata tramite il questionario EORTC QLQ-C30. Nei gruppi trattati con l'irinotecan, il deterioramento definitivo si è dimostrato costantemente più tardivo. L'evoluzione del Quality of Life/Global Health Status è stata leggermente migliore nel gruppo della terapia di associazione con irinotecan sebbene in termini non significativi, dimostrando che l'efficacia dell'irinotecan nella terapia combinata è stata ottenuta senza impatto sulla qualità di vita.

Terapia di associazione con bevacizumab

Uno studio clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, con farmaco di controllo attivo ha valutato bevacizumab più irinotecan/5FU/AF come terapia di prima linea del carcinoma metastatico del colon o del retto (studio AVF2107g). L'aggiunta del bevacizumab alla combinazione irinotecan/5FU/AF ha prodotto 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 predefiniti, compresi quelli individuati per età, sesso, performance status, sede del tumore primitivo, numero di organi interessati e durata della malattia metastatica. Fare riferimento anche al riassunto delle caratteristiche del prodotto del bevacizumab. I risultati relativi all'efficacia dello studio AVF2107 sono sintetizzati nella tabella sottostante.

	AVF2107g	
	Braccio 1 Irinotecan/5FU/FA + placebo	Braccio 2 Irinotecan/5FU/AF + Avastin^a
<u>Numero di pazienti</u>	<u>411</u>	<u>402</u>
<u>Sopravvivenza globale</u>	-	-
<u>Tempo mediano (mesi)</u>	<u>15,6</u>	<u>20,3</u>
<u>Intervallo di confidenza del 95%</u>	<u>14,29 – 16,99</u>	<u>18,46 – 24,18</u>
<u>Hazard ratio^b</u>	-	<u>0,660</u>
<u>Valore di p</u>	-	<u>0,00004</u>
<u>Sopravvivenza libera da progressione</u>	-	-
<u>Tempo mediano (mesi)</u>	<u>6,2</u>	<u>10,6</u>
<u>Hazard ratio</u>	-	<u>0,54</u>

Valore di p	-	< 0,0001
Tasso di risposta globale	-	-
Tasso (%)	34,8	44,8
IC 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.

Terapia di associazione con cetuximab

EMR 62 202-013: Questo studio clinico randomizzato su pazienti con carcinoma coloretale metastatico che non avevano ricevuto alcuna precedente terapia per la malattia metastatica ha confrontato la combinazione di cetuximab e irinotecan più infusione di 5-fluorouracile/acido folinico (5-FU/AF) (599 pazienti) con la stessa chemioterapia da sola (599 pazienti). La percentuale di pazienti con tumori con K-RAS *wild type* nella popolazione di pazienti valutabile per lo stato K-RAS è stata del 64%.

I risultati dello studio in termini di efficacia sono sintetizzati nella tabella sottostante.

Variabile/statistica	Popolazione totale		Popolazione con K-RAS wild type	
	Cetuximab più FOLFIRI (n=599)	FOLFIRI (n=599)	Cetuximab più FOLFIRI (n=172)	FOLFIRI (n = 176)
ORR				
%(IC 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 (IC 95%)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
valore di p	0,0479		0,0167	

IC=intervallo di confidenza, FOLFIRI=irinotecan più infusione di 5-FU/FA, ORR (objective response rate)=tasso di risposta oggettiva (pazienti con risposta completa o parziale), PFS (Progression Free Survival)=sopravvivenza libera da progressione

Terapia di associazione con capecitabina

I dati ottenuti da uno studio clinico randomizzato, controllato, di fase III (CAIRO) supportano l'uso della capecitabina ad una dose iniziale di 1000 mg/m² per 2 settimane ogni 3 settimane in associazione con irinotecan per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma coloretale metastatico. In questo studio 820 pazienti sono stati randomizzati alla terapia sequenziale (n=410) o di associazione (n=410). La terapia sequenziale consisteva nel trattamento di prima linea con capecitabina (1250 mg/m² 2/die per 14 giorni), di seconda linea con irinotecan (350 mg/m² il giorno 1) e nell'associazione di terza linea della capecitabina (1000 mg/m² 2/die per 14 giorni) con oxaliplatino (130 mg/m² il giorno 1). La terapia di

associazione consisteva nel trattamento di prima linea con capecitabina (1000 mg/m² 2/die per 14 giorni) combinata con l'irinotecan (250 mg/m² il giorno 1) (XELIRI) e del trattamento di seconda linea con capecitabina (1000 mg/m² 2/die per 14 giorni) più oxaliplatino (130 mg/m² il giorno 1). Tutti i cicli di trattamento sono stati somministrati ad intervalli di 3 settimane. Nel trattamento di prima linea la sopravvivenza mediana libera da progressione nella popolazione *intent to treat (ITT)* è stata di 5,8 mesi (IC 95%, 5,1-6,2 mesi) per la monoterapia con capecitabina e di 7,8 mesi (IC 95%, 7,0-8,3 mesi) per l'associazione XELIRI (p = 0,0002).

I dati ottenuti da un'analisi intermedia di uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, di fase II (AIO KRK 0604) supportano l'uso della capecitabina ad una dose iniziale di 800 mg/m² per 2 settimane ogni 3 settimane in associazione con irinotecan e bevacizumab per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma coloretale metastatico. In questo studio 115 pazienti sono stati randomizzati alla terapia con capecitabina in associazione con irinotecan (XELIRI) e bevacizumab: capecitabina (800 mg/m² 2/die per due settimane seguite da un periodo di pausa di 7 giorni), irinotecan (200 mg/m² in infusione di 30 minuti il giorno 1, ogni 3 settimane) e bevacizumab (7,5 mg/kg in infusione di 30 - 90 minuti il giorno 1, ogni 3 settimane); 118 pazienti in totale sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina in associazione con oxaliplatino più bevacizumab: capecitabina (1000 mg/m² 2/die per due settimane seguite da un periodo di pausa di 7 giorni), oxaliplatino (130 mg/m² in infusione di 2 ore il giorno 1, ogni 3 settimane) e bevacizumab (7,5 mg/kg in infusione di 30 - 90 minuti il giorno 1, ogni 3 settimane). La sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi nella popolazione *intent-to-treat (ITT)* è stata dell'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).

Monoterapia nel trattamento di seconda linea del carcinoma coloretale metastatico

Sono stati condotti studi di fase II/III su oltre 980 pazienti con l'impiego di uno schema di somministrazione ogni 3 settimane in casi di carcinoma coloretale metastatico che non avevano risposto ad un precedente regime terapeutico con 5-FU. L'efficacia dell'irinotecan è stata valutata in 765 pazienti con documentata progressione con il 5-FU all'ingresso nello studio.

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

Studi di fase II su 455 pazienti con l'impiego di uno schema di somministrazione ogni 3 settimane hanno evidenziato una sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi del 30% con una sopravvivenza mediana di 9 mesi. Il tempo mediano alla progressione è stato di 18 settimane.

Oltre a ciò, sono stati condotti degli studi non comparativi di fase II su 304 pazienti trattati con uno schema di somministrazione settimanale alla dose di 125 mg/m² somministrata tramite infusione endovenosa della durata di 90 minuti per 4 settimane consecutive seguite da 2 settimane di pausa. In questi studi, il tempo mediano alla progressione è stato di 17 settimane e la sopravvivenza mediana è stata di 10 mesi. Un simile profilo di sicurezza è stato osservato con la somministrazione settimanale in 193 pazienti (dose iniziale di 125 mg/m²) rispetto alla somministrazione ogni 3 settimane. Il tempo mediano alla comparsa della prima emissione di feci liquide è stato di 11 giorni.

Terapia di associazione con cetuximab dopo fallimento della terapia citotossica contenente irinotecan

L'efficacia dell'associazione di cetuximab e irinotecan è stata indagata in due studi clinici. La terapia di associazione è stata somministrata ad un totale di 356 pazienti con carcinoma coloretale metastatico esprimente l'EGFR, che avevano recentemente fallito la risposta ad una terapia citotossica contenente irinotecan, e che avevano un punteggio minimo del performance status di Karnofsky pari a 60, ma con un punteggio Karnofsky \geq 80 nella maggioranza dei casi.

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

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

I risultati in termini di efficacia degli studi descritti sono sintetizzati nella tabella sottostante.

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
IMCLCP02-9923	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

IC=intervallo di confidenza, DCR (disease control rate)=tasso di controllo della malattia (paziente con risposta completa, risposta parziale o malattia stabile per almeno 6 settimane), ORR (objective response rate)=tasso di risposta oggettiva (pazienti con risposta completa o risposta parziale), OS (overall survival time)=tempo di sopravvivenza globale, PFS (progression-free survival)=sopravvivenza libera da progressione.

L'efficacia dell'associazione di cetuximab con irinotecan si è dimostrata superiore a quella della monoterapia con cetuximab per quanto riguarda tasso di risposta oggettiva (ORR), tasso di controllo della malattia (DCR) e sopravvivenza libera da progressione (PFS). Nello studio randomizzato, non sono emersi effetti sulla sopravvivenza globale (hazard ratio 0,91, p=0,48).

Dati farmacocinetici/farmacodinamici

L'intensità delle tossicità più rilevanti indotte dall'irinotecan (ad es. leuconotropenia 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 neutrofilii ai valori minimi) o dell'intensità della diarrea e dei valori dell'AUC sia dell'irinotecan sia del metabolita SN-38 nella monoterapia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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, l'irinotecan ha evidenziato un profilo di eliminazione bifasica o trifasica. La clearance plasmatica media è stata di 15 l/h/m² e il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) è stato di 157 l/m². Per quanto riguarda il modello trifasico, l'emivita plasmatica media 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. Al termine dell'infusione, alla dose raccomandata di 350 mg/m², la media delle concentrazioni plasmatiche di picco dell'irinotecan e dell'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.

Un'analisi farmacocinetica di popolazione per l'irinotecan è stata condotta su 148 pazienti con carcinoma colorettole 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 all'irinotecan (CPT-11) e all'SN-38 aumenta proporzionalmente con la dose di CPT-11 somministrata e la farmacocinetica di entrambi è indipendente dal numero dei cicli precedenti e dallo schema di somministrazione.

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

Gli studi sull'equilibrio di massa e sul metabolismo con un farmaco marcato con ¹⁴C hanno mostrato che più del 50% della dose di irinotecan somministrata per via endovenosa è escreta inalterata, con una percentuale del 33% nelle feci soprattutto attraverso la bile e del 22% nelle urine.

Due vie metaboliche provvedono ciascuna alla trasformazione del 12% della dose:

- l'idrolisi da parte della carbossilesterasi nel metabolita attivo SN-38. L'SN-38 è eliminato soprattutto tramite glucuronidazione e ulteriore escrezione attraverso le vie biliari e renali (meno dello 0,5% della dose di irinotecan). L'SN-38 glucuronide è in seguito probabilmente idrolizzato nell'intestino.
- Le ossidazioni dipendenti dagli enzimi del citocromo P450 3A che provocano l'apertura dell'anello piperidinico esterno con la formazione di APC (derivato dell'acido aminopentanoico) e NPC (amina primaria derivata) (vedere paragrafo 4.5).

L'irinotecan inalterato è l'elemento principale presente nel plasma, seguito dall'APC, dall'SN-38 glucuronide e dall'SN-38; solo l'SN-38, tuttavia, esercita una significativa attività citotossica.

La clearance dell'irinotecan è diminuita di circa il 40% nei pazienti con valori della bilirubinemia tra 1,5 e 3 volte l'ULN: in questi pazienti una dose di irinotecan pari a 200 mg/m² può portare ad un'esposizione plasmatica al farmaco comparabile a quella osservata in associazione con la dose di 350 mg/m² nei pazienti oncologici con parametri epatici nella norma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'irinotecan e l'SN-38 hanno dimostrato mutagenicità sia *in vitro* nel test di aberrazione cromosomica sulle cellule CHO, sia *in vivo* nel test del micronucleo condotto sui topi, anche se si sono rivelati privi di qualsiasi potenziale mutageno nel test di Ames.

Nei ratti trattati una volta a settimana, per 13 settimane con la dose massima di 150 mg/m² (che è meno della metà della dose raccomandata per l'uomo), non è stata segnalata alcuna insorgenza di tumori correlati al trattamento 91 settimane dopo il termine della terapia.

Studi con somministrazione singola e con somministrazioni ripetute di irinotecan sono stati condotti nei topi, ratti e nei cani. I principali effetti tossici sono stati osservati a carico del sistema ematopoietico e linfatico. Nei cani è stata inoltre rilevata diarrea tardiva associata ad atrofia e necrosi focale della mucosa intestinale, nonché alopecia. La gravità di questi effetti si è dimostrata correlata alla dose e reversibile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo E420
Acido lattico
Sodio idrossido (per la correzione del pH a 3,5)
Acqua per iniezioni

6.2 Incompatibilità

L'irinotecan non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino sigillato
3 anni

Dopo l'apertura
Dopo la prima apertura del flaconcino utilizzare immediatamente il contenuto.

Dopo la diluizione

Dal un punto di vista microbiologico, è necessario che il prodotto sia utilizzato immediatamente dopo la diluizione, diversamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e di norma non superano le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 e 8° C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni di asepsi controllate e validate.

È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica in uso della durata di 28 giorni alla temperatura compresa tra 2 e -8°C e a temperatura ambiente (20-25° C) al riparo dalla luce e della durata di 48 ore se non al riparo dalla luce.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Tenere il flaconcino all'interno dell'imballaggio esterno al riparo dalla luce.
Per le condizioni di conservazione del prodotto diluito vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini in vetro di classe I color ambra, con tappo in gomma (bromobutile rivestito in fluoropolimero), con o senza cappuccio protettivo in plastica (Onco-safe). Il cappuccio "Onco-safe" non è a contatto con il prodotto medicinale e fornisce una protezione aggiuntiva durante il trasporto, contribuendo ad una maggiore sicurezza del personale medico e della farmacia.

I flaconcini sono sigillati con ghiera alluminio.

Dimensioni delle confezioni:

40 mg/2 ml: 1 flaconcino, 5 flaconcini, 10 flaconcini

100 mg/5 ml: 1 flaconcino, 5 flaconcini, 10 flaconcini

150 mg/7,5 ml: 1 flaconcino, 5 flaconcini, 10 flaconcini

300 mg/15 ml: 1 flaconcino

500 mg/25 ml: 1 flaconcino

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e manipolazione

Manipolazione

Al pari degli altri agenti antineoplastici, l'irinotecan deve essere maneggiato con cautela. La diluizione deve essere effettuata in condizioni di asepsi da personale preparato in un'area appositamente predisposta. Occorre prestare attenzione per evitare che Irinotecan Sandoz GmbH venga a contatto con la cute e le mucose.

Istruzioni per la diluizione

L'irinotecan concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato tramite infusione endovenosa solo dopo la diluizione con i diluenti raccomandati : soluzione di sodio cloruro 0,9% o soluzione per infusione di glucosio al 5%. Prelevare dal flaconcino con tecnica asettica il volume necessario di Irinotecan Sandoz GmbH concentrato per soluzione utilizzando una siringa calibrata e iniettandolo in un flacone o in una sacca per infusione da 250 ml. L'infusione deve essere ben miscelata ruotando manualmente il contenitore.

Qualora si rilevi la presenza di precipitati all'interno dei flaconcini o dopo la ricostituzione, il prodotto deve essere smaltito secondo le procedure standard per lo smaltimento dei prodotti citotossici.

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

1. Indossare guanti, camice e guanti protettivi ed effettuare la preparazione all'interno di una camera di protezione. In caso di non disponibilità di una camera di protezione coprire la bocca e indossare occhiali protettivi.
2. I contenitori aperti così come i flaconcini per iniezione, i flaconi per l'infusione e le cannule utilizzate, le siringhe, i cateteri, i tubi e i residui degli agenti citostatici devono essere considerati rifiuti pericolosi ed essere smaltiti in ottemperanza alle linee guida locali per la gestione dei RIFIUTI PERICOLOSI.
3. In caso di perdite, attenersi alle istruzioni sottostanti:
 - indossare indumenti protettivi
 - raccogliere eventuali vetri rotti e riporli in un contenitore per RIFIUTI PERICOLOSI
 - irrigare adeguatamente le superfici contaminate con abbondante acqua fredda
 - le superfici irrigate devono essere poi asciugate completamente e i materiali utilizzati per l'asciugatura devono essere smaltiti come RIFIUTI PERICOLOSI.
4. In caso di contatto dell'irinotecan con la cute, sciacquare la parte con abbondante acqua corrente e poi lavare con acqua e sapone. In caso di contatto con le mucose, lavare adeguatamente l'area contaminata con acqua. In caso di disturbi, contattare un medico.
5. In caso di contatto dell'irinotecan con gli occhi, lavare con abbondante acqua e contattare immediatamente un oculista.

Smaltimento

Tutti i componenti utilizzati per la preparazione, somministrazione o altro fine che siano venuti in contatto con l'irinotecan, devono essere adeguatamente smaltiti in ottemperanza alle linee guida per la manipolazione dei composti citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

039911019/M - "20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 1 FLACONCINO IN VETRO DA 40 MG/2 ML

039911021/M - " 20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 5 FLACONCINI IN VETRO DA 40 MG/2 ML

039911033/M - " 20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 10 FLACONCINI IN VETRO DA 40 MG/2 ML

039911045/M - " 20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 1 FLACONCINO IN VETRO DA 100 MG/5 ML

039911058/M - " 20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 5 FLACONCINI IN VETRO DA 100 MG/5 ML

039911060/M - " 20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 10 FLACONCINI IN VETRO DA 100 MG/5 ML

039911072/M - " 20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 1 FLACONCINO IN VETRO DA 150 MG/7,5 ML

039911084/M - " 20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 5 FLACONCINI IN VETRO DA 150 MG/7,5 ML

039911096/M - " 20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 10 FLACONCINI IN VETRO DA 150 MG/7,5 ML

039911108/M - " 20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 1 FLACONCINO IN VETRO DA 300 MG/15 ML

039911110/M - " 20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 1 FLACONCINO IN VETRO DA 500 MG/25 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO