

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**IRINOTECAN ALFRAPHARMA**

(Irinotecan cloridrato triidrato)

**Alfrapharma S.r.l.**

**Numero di AIC: 044920**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Irinotecan Alfrapharma. Esso spiega come Irinotecan Alfrapharma è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Irinotecan Alfrapharma

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Irinotecan Alfrapharma i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È IRINOTECAN ALFRAPHARMA E A COSA SERVE?**

Irinotecan Alfrapharma è un medicinale contenente il principio attivo Irinotecan cloridrato triidrato ed è disponibile come concentrato per soluzione per infusione contenente il principio attivo alla concentrazione di 20 mg/ml;

Irinotecan Alfrapharma è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Campto già autorizzato in Italia con una procedura di mutuo riconoscimento. Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Campto.

Irinotecan Alfrapharma si usa perché l’irinotecan cloridrato triidrato interferisce con la crescita e la diffusione delle cellule tumorali nel corpo.

Irinotecan Alfrapharma è indicato in combinazione con altri medicinali per il trattamento di pazienti

con carcinoma avanzato o metastatico del colon o del retto.

Irinotecan Alfrapharma può essere usato da solo in pazienti con carcinoma metastatico del colon o del

retto la cui malattia è recidiva o ha progredito dopo terapia iniziale a base di fluorouracile.

**2) COME È PRESCRITTO IRINOTECAN ALFRAPHARMA?**

Irinotecan Alfrapharma è un medicinale per uso esclusivo negli ospedali e nelle strutture ad essi assimilate, come le case di cura

La quantità di medicinale da utilizzare è stabilita dal medico in relazione al tipo di intervento da effettuare e allo stato del paziente. Solo il medico può valutare la durata del trattamento.

Irinotecan Alfrapharma sarà somministrato da operatori sanitari.

Da utilizzare solo in pazienti adulti.

**3) COME FUNZIONA IRINOTECAN ALFRAPHARMA?**

Irinotecan Alfrapharma , il cui codice ATC è L01CE02 contiene il principio attivo Irinotecan Cloridrato triidrato che è un derivato semisintetico della camptotecina. È un agente antineoplastico (per il trattamento di pazienti

con carcinoma ) che agisce come inibitore specifico della DNA topoisomerasi I.

**4) COME È STATO STUDIATO IRINOTECAN ALFRAPHARMA?**

Poiché Irinotecan Alfrapharma è un medicinale generico ed è utilizzato come concentrato per soluzione per infusione con la stessa composizione del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI IRINOTECAN ALFRAPHARMA?**

***Irinotecan Alfrapharma*** è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHÈ IRINOTECAN ALFRAPHARMA È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione dell’11, 12 e 13 Settembre 2019, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Campto, i benefici di Irinotecan Alfrapharma sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (H).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI IRINOTECAN ALFRAPHARMA?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati ad Irinotecan Alfrapharma.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A IRNOTECAN ALFRAPHARMA**

Il **03/04/2021** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Irinotecan Alfrapharma.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Irinotecan Alfrapharma si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 30 Novembre 2021.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato ad Alfrapharma S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Irinotecan Alfrapharma il 03/04/2021.

Irinotecan Alfrapharma è un medicinale per uso esclusivo negli ospedali e nelle strutture ad essi assimilate, come le case di cura.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Irinotecan Alfrapharma è un medicinale contenente un principio attivo, Irinotecan Cloridrato triidrato, noto e presente nel medicinale di riferimento Campto autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Irinotecan Alfrapharma, il cui codice ATC è L01CE02, contiene il principio attivo Irinotecan Cloridrato triidrato che è un derivato semisintetico della camptotecina. È un agente antineoplastico che agisce come inibitore specifico della DNA topoisomerasi I.. Viene metabolizzato dalla carbossilesterasi nella

maggior parte dei tessuti in SN-38. In vitro, l’irinotecan e l’SN-38 non sono risultati significativamente riconosciuti dalla glicoproteina- MDR-P e manifestano attività citotossica contro le linee cellulari resistenti alla doxorubicina e alla vinblastina.

L’irinotecan ha inoltre un’ampia attività antitumorale in vivo contro modelli di tumori murini.

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

* in combinazione con 5-fluorouracile e acido folinico in pazienti che non sono stati trattati

precedentemente con chemioterapia per malattia avanzata;

* come monoterapia in pazienti nei quali un trattamento convenzionale contenente 5-fluorouracile

non ha avuto successo.

Irinotecan Alfrapharma in combinazione con cetuximab è indicato per il trattamento di pazienti con

carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per l’epidermal growth factor

(EGFR), RAS wild-type, che non sono stati trattati precedentemente per la malattia metastatica o

dopo fallimento di terapia citotossica contenente irinotecan.

Irinotecan Alfrapharma in combinazione con 5-fluorouracile, acido folinico e bevacizumab è indicato

per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma metastatico del colon o del retto.

Irinotecan Alfrapharma in combinazione con capecitabina, con o senza bevacizumab, è indicato per il

trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto.

Poiché Irinotecan Alfrapharma contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Campto è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Irinotecan Alfrapharma è somministrato come concentrato per soluzione per infusione nella stessa composizione del medicinale di rifermento, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

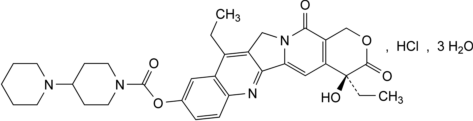
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Irinotecan Alfrapharma contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO irinotecan Cloridrato triidrato**

Nome chimico Irinotecan Cloridrato Triidrato

Struttura:



Formula molecolare: C33H39ClN4O6,3H2O

Peso molecolare: 677 g/mol

CAS: [136572-09-3]

Aspetto: polvere cristallina dal colore giallo chiaro o giallo

Solubilità: moderatamente solubile in acqua, in etanolo (96%) ed in metanolo.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea ed i produttori hanno presentato ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da polietilene.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Irinotecan Alfrapharma è disponibile in concentrato per soluzione per infusione.

Gli eccipienti sono Sorbitolo, Acido lattico, Sodio idrossido e Acqua per preparazioni iniettabili.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento Campto. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Irinotecan Alfrapharma è confezionato in flaconcino di vetro marrone con tappo in gomma alobutilica rivestito con un strato di fluoropolimero inerte nella parte interna.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni. Condizioni particolari di conservazione: conservare il flaconcino nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Medicinale diluito (soluzione per infusione)

Dopo la diluizione in soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% o in soluzione di destrosio al 5%, la stabilità chimica e fisica durante l’uso è stata dimostrata fino a 6 ore a temperatura ambiente (circa 25°C) e illuminazione ambientale o per 48 ore se conservato a temperature di refrigerazione (circa 2-8°C).

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere utilizzata immediatamente. Se non usata immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell’uso sono responsabilità dell’utilizzatore e normalmente non devono superare le 6 ore a temperatura ambiente o le 48 ore se conservato a 2-8°C a meno che la diluizione non avvenga in condizioni asettiche controllate e validate.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Irinotecan Alfrapharma è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Irinotecan Alfrapharma dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Irinotecan Alfrapharma contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Campto è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di irinotecan cloridrato triidrato sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di irinotecan cloridrato triidrato.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

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

* in combinazione con 5-fluorouracile e acido folinico in pazienti che non sono stati trattati

precedentemente con chemioterapia per malattia avanzata;

* come monoterapia in pazienti nei quali un trattamento convenzionale contenente 5-fluorouracile

non ha avuto successo.

Irinotecan Alfrapharma in combinazione con cetuximab è indicato per il trattamento di pazienti con

carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per l’epidermal growth factor

(EGFR), RAS wild-type, che non sono stati trattati precedentemente per la malattia metastatica o

dopo fallimento di terapia citotossica contenente irinotecan.

Irinotecan Alfrapharma in combinazione con 5-fluorouracile, acido folinico e bevacizumab è indicato

per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma metastatico del colon o del retto.

Irinotecan Alfrapharma in combinazione con capecitabina, con o senza bevacizumab, è indicato per il

trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di irinotecan cloridrato triidrato è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Irinotecan Alfrapharma è ben conosciuto; inoltre, per Irinotecan Alfrapharma è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Irinotecan Alfrapharma è somministrato come concentrato per soluzione per infusione***.***

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Irinotecan Alfrapharma.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Diarrea ritardata  Sindrome colinergica acuta e grave  Polmonite interstiziale  Eventi ischemici miocardici  Disordini ematici incluse neutropenia, trombocitopenia, anemia e neutropenia febbrile  Infezioni  Tossicità da farmaco in pazienti con ridotta attività della UDP-glucuronosiltransferasi (UGT1A1) |
| Rischi importanti potenziali | Interazione con induttori del CYP3A  Interazione con inibitori del CYP3A  Interazione tra Irinotecan e bloccanti neuromuscolari  Interazione tra Irinotecan ed anticoagulanti orali  Uso nella popolazione anziana  Uso in pazienti con ostruzione addominale |
| Informazioni mancanti | Uso in pazienti con funzionalità renale compromessa  Uso in gravidanza ed allattamento  Effetti sulla fertilità |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Irinotecan Alfrapharma sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Irinotecan Alfrapharma è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Irinotecan Alfrapharma è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).