

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irinotecán Fresenius 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El concentrado contiene 20 mg/ml de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato (equivalente a 17,33 mg/ml de irinotecán). Los viales de hidroclicloruro de irinotecán contienen 40 mg, 100 mg, 300 mg ó 500 mg de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato.

Excipientes con efecto conocido:

Sorbitol (E-420)

Sodio

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente ligeramente amarillenta.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Irinotecán está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado:

- en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico en pacientes sin una quimioterapia anterior para la enfermedad avanzada,
- en monoterapia para pacientes en los que ha fracasado un régimen de tratamiento establecido que contiene 5-fluorouracilo.

Irinotecán en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), KRAS no mutado (wild type); que no hayan recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica o después del fracaso con un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán (ver sección 5.1).

Irinotecán en combinación con 5-fluorouracilo, ácido folínico y bevacizumab está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Irinotecan en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Sólo para adultos. Tras la dilución, la perfusión de Irinotecán Fresenius se debe realizar en una vena periférica o central.

#### Dosis recomendada

En monoterapia (en pacientes previamente tratados):

La dosis recomendada es de 350 mg/m<sup>2</sup> de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato administrados en perfusión intravenosa, durante un período de 30 a 90 minutos cada tres semanas (ver sección 4.4. y 6.6.).

### En terapia combinada (en pacientes no tratados previamente):

La seguridad y eficacia de irinotecán en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico ha sido estudiada, con la siguiente pauta de administración (ver sección 5.1.): irinotecán y 5-fluorouracilo/ácido folínico cada 2 semanas.

La dosis recomendada de hidrocloreto de irinotecán trihidrato es 180 mg/m<sup>2</sup>, administrada en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un periodo de 30 a 90 minutos, seguido de perfusión con ácido folínico y 5-fluorouracilo.

Para la posología y forma de administración con cetuximab, consultar la ficha técnica de este medicamento. Normalmente la dosis empleada de irinotecán es la misma que la administrada en ciclos previos. Irinotecán no debe ser administrado hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab.

Para la posología y forma de administración de bevacizumab, consultar la ficha técnica de este medicamento.

Para la posología y forma de administración de capecitabina, ver la sección 5.1 y consultar la ficha técnica de este medicamento.

### **Ajustes de la dosis**

Irinotecán debe ser administrado después de una recuperación adecuada de todos los acontecimientos adversos de grado 0 ó 1 en la clasificación NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) y cuando la recuperación de la diarrea relacionada con el tratamiento sea completa.

Al comienzo de la siguiente perfusión, si fuese necesario, la dosis de irinotecán y 5-fluorouracilo debe reducirse de acuerdo con el acontecimiento adverso de peor grado observado en la perfusión previa. El tratamiento debe ser aplazado 1 ó 2 semanas para permitir la recuperación de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Debe aplicarse una reducción del 15 al 20% en la dosis de irinotecán y/o 5-fluorouracilo cuando proceda, en el caso de los siguientes acontecimientos adversos:

- toxicidad hematológica [neutropenia grado 4, neutropenia febril (neutropenia grado 3-4 y fiebre grado 2-4), trombocitopenia y leucopenia (grado 4)],
- toxicidad no hematológica (grado 3-4).

Consultar la ficha técnica de cetuximab para las recomendaciones a seguir en el ajuste de dosis de este medicamento cuando se administra en combinación con irinotecán.

En combinación con capecitabina, para pacientes de 65 años de edad o más, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg / m<sup>2</sup> dos veces al día de acuerdo con la ficha técnica de capecitabina. Consultar también las recomendaciones para el ajuste de dosis en el régimen combinado incluidas en la ficha técnica de capecitabina.

### **Duración del tratamiento**

El tratamiento con irinotecán debe continuar hasta que haya una progresión objetiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

### **Poblaciones especiales**

#### Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con un estado general de la OMS  $\leq 2$ , la dosis inicial de irinotecán en monoterapia depende de los niveles de bilirrubina en sangre (hasta 3 veces el límite superior del rango normal, LSN). En

estos pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina mayor del 50%, se reduce el aclaramiento de irinotecán (ver sección 5.2.) y por tanto, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. En consecuencia, en este grupo de pacientes deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente.

- Los pacientes con un nivel de bilirrubina hasta 1,5 veces el LSN, se recomienda una dosis de 350 mg/m<sup>2</sup> de hidrocloreto de irinotecán trihidrato.
- En los pacientes con un nivel de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el límite superior del rango normal (LSN), se recomienda una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> de hidrocloreto de irinotecán trihidrato.
- Los pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el LSN, no deben ser tratados con irinotecán (ver secciones 4.3. y 4.4.).

No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática tratados con irinotecán en combinación.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda el uso de irinotecán en pacientes con insuficiencia renal, dado que no se han llevado a cabo estudios en este grupo de población, (ver secciones 4.4. y 5.2.).

#### Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en ancianos. Sin embargo, se debe elegir con precaución la dosis en este grupo de población, debido a la mayor frecuencia de funciones biológicas disminuidas. Este grupo de población necesitará una vigilancia más intensa (ver sección 4.4.).

#### Forma de administración

##### *Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento*

Irinotecan es citotóxico, para más información acerca de la dilución, precauciones especiales para su eliminación y otras manipulaciones, ver sección 6.6.

Irinotecan no debe administrarse como un bolo intravenoso ni como una perfusión intravenosa de duración inferior a 30 minutos ni más larga de 90 minutos.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Enfermedad inflamatoria crónica del intestino y/o obstrucción intestinal (ver sección 4.4.).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia (ver sección 4.4. y sección 4.6.)
- Nivel de bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal (ver sección 4.4.)
- Insuficiencia grave de la médula ósea
- Estado general de la O.M.S.  $\geq 2$ .
- Uso concomitante con Hierba de San Juan (ver sección 4.5.).

En el caso de contraindicaciones adicionales de cetuximab o bevacizumab o capecitabina, consultar las fichas técnicas de estos medicamentos

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El uso de Irinotecán Fresenius debe restringirse a servicios especializados en la administración de quimioterapia citotóxica y debe administrarse solamente bajo la supervisión de un médico especializado en el empleo de quimioterapia antineoplásica.

Dada la naturaleza e incidencia de efectos adversos, Irinotecán Fresenius se prescribirá en los siguientes casos sólo tras haber analizado el beneficio esperado frente a los posibles riesgos terapéuticos:

- en pacientes con un factor de riesgo, en especial aquéllos con un estado general de la OMS = 2,
- en los pocos casos en los que se prevea que los pacientes no van a seguir adecuadamente las recomendaciones para el manejo de acontecimientos adversos (necesidad de tratamiento inmediato antidiarreico prolongado junto con ingestión abundante de líquidos al aparecer la diarrea tardía). Se recomienda un estricto seguimiento hospitalario de dichos pacientes.

Habitualmente, cuando se administra Irinotecán Fresenius en monoterapia, se prescribe en régimen de administración cada 3 semanas. Sin embargo, puede considerarse la pauta semanal (ver sección 5) en pacientes que pudieran necesitar un mayor seguimiento o en aquellos que presenten, en particular, riesgo de neutropenia grave.

### **Diarrea tardía**

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de diarrea tardía, que puede aparecer después de 24 horas de la administración de irinotecán y en cualquier momento antes de la administración del ciclo siguiente. En monoterapia, la mediana de tiempo de la primera deposición líquida fue en el día 5 después de la perfusión de irinotecán. Estos pacientes deben informar rápidamente a su médico y comenzar inmediatamente el tratamiento adecuado.

El riesgo de diarrea aumenta en pacientes con previa irradiación abdominal/pélvica, pacientes con hiperleucocitosis basal y pacientes con estado general de la OMS grado  $\geq 2$  y mujeres. Si no es tratada de forma adecuada, la diarrea podría llegar a poner en riesgo la vida, especialmente si el paciente tiene neutropenia concomitante.

Tan pronto aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe beber importantes volúmenes de bebidas que contengan electrolitos y debe instituirse inmediatamente un tratamiento antidiarreico adecuado. Este tratamiento antidiarreico será prescrito por el departamento donde le haya sido administrado el ciclo de Irinotecán Fresenius. Una vez fuera del hospital, los pacientes deben obtener la medicación prescrita para que puedan tratar la diarrea tan pronto como aparezca. Además, deben informar inmediatamente a su médico o al hospital donde se les haya suministrado irinotecán, si aparece dicha diarrea y cuándo ocurre.

El tratamiento antidiarreico actualmente recomendado consiste en dosis elevadas de loperamida (una primera toma de 4 mg y luego 2 mg cada 2 horas). Este tratamiento debe continuarse durante 12 horas después de la última deposición líquida y no debe modificarse. La loperamida no deberá administrarse a estas dosis durante más de 48 horas consecutivas, debido al riesgo de provocar íleo paralítico, ni tampoco durante menos de 12 horas.

Si la diarrea va acompañada de neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro con el tratamiento antidiarreico. Además del tratamiento antibiótico, se recomienda la hospitalización para el tratamiento de la diarrea en los siguientes casos:

- diarrea acompañada de fiebre.
- diarrea grave (que requiera hidratación por vía intravenosa).
- diarrea que persista más de 48 horas después del comienzo de la terapia con altas dosis de loperamida.

No se debe instaurar ninguna administración profiláctica de loperamida, incluso en pacientes que presentaron diarrea tardía en ciclos previos.

En los pacientes que hayan presentado una diarrea grave se recomienda una reducción de la dosis en los ciclos siguientes (ver sección 4.2).

### **Hematología**

En estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia NCI CTC de grado 3 y 4 ha sido significativamente mayor en pacientes que recibieron previamente radiación pélvica / abdominal que en aquellos que no

habían recibido tal radiación. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina total sérica de 1,0 mg/dl o más también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia de grado 3 ó 4 en el primer ciclo que los pacientes con niveles de bilirrubina inferiores a 1,0 mg / dl.

Durante el tratamiento con irinotecán, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos completos. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de neutropenia y la importancia de la aparición de fiebre. Toda neutropenia febril (temperatura > 38°C y recuento de neutrófilos  $\leq 1000$  células/mm<sup>3</sup>) debe ser objeto de un tratamiento de urgencia en medio hospitalario, con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa.

En pacientes que han experimentado eventos hematológicos graves, se recomienda reducir la dosis en administraciones posteriores (ver sección 4.2.).

En pacientes con diarrea grave hay mayor riesgo de infecciones y de toxicidad hematológica. En estos pacientes debe realizarse un recuento completo de células sanguíneas.

### **Pacientes con insuficiencia hepática**

Al inicio del tratamiento y antes de cada ciclo debe realizarse control de la función hepática.

En los pacientes con un nivel de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el LSN, deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente, ya que el aclaramiento de irinotecán se reduce (ver sección 5.2.) y por tanto, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. Para los pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el LSN (ver sección 4.3.).

### **Náuseas y vómitos**

Antes de cada tratamiento con irinotecán se recomienda el tratamiento profiláctico con antieméticos. Son frecuentes las náuseas y vómitos en los pacientes sometidos a tratamiento con irinotecán. Aquellos pacientes que presenten vómitos asociados a diarrea tardía deberán ser hospitalizados para ser tratados lo antes posible.

### **Síndrome colinérgico agudo**

En caso de síndrome colinérgico agudo, que se define como diarrea precoz y por un conjunto de signos y síntomas tales como sudoración, dolor abdominal, miosis y salivación, conviene administrar sulfato de atropina (0,25 mg por vía subcutánea) si no hay contraindicaciones clínicas (ver sección 4.8.).

Estos síntomas pueden observarse durante la perfusión de irinotecán o inmediatamente después de la perfusión, se piensa que están relacionados con la actividad anticolinesterasa del compuesto original de irinotecán, y se espera que ocurran con mayor frecuencia a dosis más altas de irinotecán.

Se debe tener precaución en pacientes con asma. En pacientes que hayan experimentado un síndrome colinérgico grave y agudo, se recomienda la administración profiláctica de sulfato de atropina en las subsiguientes dosis de irinotecán.

### **Trastornos respiratorios**

Durante el tratamiento con irinotecán han aparecido casos raros de enfermedad pulmonar intersticial, en forma de infiltrados pulmonares. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser mortal. Los factores de riesgo posiblemente asociados al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen el uso de fármacos neumotóxicos, radioterapia y factores de estimulación de colonias.

Los pacientes con factores de riesgo deben ser controlados rigurosamente para detectar síntomas respiratorios previos y durante la terapia con irinotecán.

## **Extravasación**

Aunque irinotecán no se conoce por ser una sustancia vesicante, se debe tener precaución para evitar una extravasación, y la zona de perfusión se debe supervisar en busca de signos de inflamación. Si se diera una extravasación, se recomienda lavar bien la zona y aplicar hielo.

## **Personas de edad avanzada**

En este grupo de población se debe tener precaución en la elección de la dosis debido a la mayor frecuencia de funciones biológicas disminuidas, en especial la función hepática (ver sección 4.2.).

## **Enteropatía inflamatoria crónica y/o obstrucción intestinal**

Estos pacientes no deben ser tratados con irinotecán hasta que se produzca una recuperación de la obstrucción intestinal (ver sección 4.3.).

## **Función renal**

Se han observado aumentos de creatinina sérica o de nitrógeno ureico en sangre. Ha habido casos de insuficiencia renal aguda. Estos acontecimientos se han atribuido generalmente a complicaciones debidas a una infección o a la deshidratación relacionada con náuseas, vómitos o diarrea. También se han descrito casos raros de insuficiencia renal debido al síndrome de lisis tumoral.

## **Radioterapia**

Los pacientes que han recibido previamente radiación pélvica/abdominal tienen mayor riesgo de sufrir mielosupresión tras la administración de irinotecán. Los médicos deben tener precaución en el tratamiento de pacientes con radiación previa extensa (por ejemplo > 25% de la médula ósea irradiada y en las 6 semanas antes del inicio del tratamiento con irinotecán). Para esta población se debe aplicar un ajuste de dosis (ver sección 4.2).

## **Trastornos cardíaco**

Se han observado episodios de isquemia miocárdica tras la administración de irinotecán principalmente en pacientes con cardiopatía subyacente, otros factores de riesgo de cardiopatías o quimioterapia citotóxica previa (ver sección 4.8).

En consecuencia, los pacientes con factores de riesgo conocidos deben ser vigilados estrechamente, y se deben tomar medidas para intentar reducir todos los factores de riesgo modificables (p.ej., tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

## **Trastornos vasculares**

Raramente irinotecán se ha asociado con eventos tromboembólicos (embolismo pulmonar, trombosis venosa y tromboembolismo arterial) en pacientes que presentan múltiples factores de riesgo además de la neoplasia subyacente.

## **Efectos inmunosupresores / Aumento de la vulnerabilidad a infecciones**

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados a pacientes con inmunosupresión por quimioterapia, como irinotecán, puede ocasionar infecciones graves o mortales. Se debe evitar la administración de vacunas de virus vivos a pacientes que estén recibiendo irinotecán. Se pueden administrar vacunas de virus muertos o inactivados; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse reducida.

## **Otros**

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.

Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o fallo circulatorio en pacientes que habían sufrido episodios de deshidratación asociada a diarrea y/o vómitos, o sepsis.

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de su finalización.

Debe evitarse la administración concomitante de irinotecán con fármacos que sean inhibidores fuertes (por ejemplo ketoconazol) o inductores (por ejemplo rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o la hierba de San Juan) de la vía del citocromo CYP3A4 ya que puede alterarse el metabolismo de irinotecán (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23mg) por dosis, por lo que se puede considerar esencialmente exento de sodio.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se puede descartar la posibilidad de interacción entre el irinotecán y agentes bloqueantes neuromusculares. Dado que irinotecán tiene actividad anticolinesterasa, los fármacos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y pueden antagonizar el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes.

Varios estudios han demostrado que la administración concomitante de fármacos anticonvulsivantes inductores del CYP3A (ej: carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) conducen a una reducción en la exposición a irinotecán, SN-38 y glucurónido de SN-38 y, a una reducción de los efectos farmacodinámicos. De hecho, la reducción del AUC de los metabolitos SN-38 y SN-38G llegaba hasta un 50% o más en la administración conjunta con estos fármacos anticonvulsivantes. Además de la inducción de las enzimas del citocromo P450 3A, el aumento de la glucuronidación y el aumento de la excreción biliar pueden participar en la reducción de la exposición a irinotecán y sus metabolitos.

Un estudio mostró que la administración concomitante de irinotecán con ketoconazol conducía a una disminución del 87% en el AUC del metabolito APC (derivado del ácido aminopentanoico) y un aumento del 109% en el AUC del metabolito SN-38, en comparación con la administración de irinotecán solo.

Se debe tener precaución en pacientes que estén tomando simultáneamente fármacos que inhiben (ej: ketoconazol) o inducen (ej: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) el metabolismo por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de irinotecán con un inhibidor/inductor de esta vía metabólica debe ser evitada ya que el metabolismo de irinotecán puede verse alterado (ver sección 4.4.).

En un ensayo farmacocinético reducido (n=5) en el que se administró irinotecan a una dosis de 350 mg/m<sup>2</sup> conjuntamente con 900 mg de Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se observó una disminución del 42 % en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de irinotecan, SN-38. Como consecuencia, la Hierba de San Juan no debe ser administrada con irinotecán (ver sección 4.3.).

La coadministración de 5-fluorouracilo y ácido fólico en los regímenes combinados no altera la farmacocinética de irinotecán.

##### *Atazanavir sulfato.*

La administración concomitante de atazanavir sulfato, un inhibidor de la CYP3A4 y la UGT1A1, puede incrementar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo de irinotecán. Los médicos deberán tenerlo en cuenta cuando administren estos fármacos de forma simultánea.

##### *Interacciones comunes a todos los citotóxicos:*

El uso de anticoagulantes es frecuente debido al riesgo de episodios trombóticos en enfermedades tumorales. Si los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K están indicados, es preciso aumentar la frecuencia de la supervisión del índice internacional normalizado (INR, *International Normalised Ratio*)

debido al estrecho margen terapéutico, la gran variabilidad intrasujeto en la trombogenicidad sanguínea y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica.

#### *Usos concomitantes contraindicados*

Vacuna antiamarílica: riesgo de reacción sistémica mortal a las vacunas.

#### *Usos concomitantes no recomendados*

Vacunas de virus atenuados (a excepción de la vacuna antiamarílica): riesgo de enfermedad sistémica y potencialmente mortal (p.ej., infecciones). Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunodeprimidos debido a la enfermedad subyacente.

Uso de una vacuna de virus inactivados, si existe (poliomielitis)

-Fenitoína: riesgo de exacerbación de las convulsiones por fármaco citotóxico debido al aumento de la absorción gastrointestinal de fenitoína, o riesgo de potenciación de la toxicidad debido al aumento del metabolismo hepático de fenitoína.

#### *Usos concomitantes a tener en cuenta*

-Ciclosporina, tacrolímús: inmunosupresión excesiva con riesgo de proliferación linfocitaria.

No hay evidencias de que cetuximab influya en el perfil de seguridad de irinotecán o viceversa.

Los resultados de un ensayo de interacción farmacológica no demostraron ningún efecto significativo del bevacizumab sobre la farmacocinética del irinotecán y su metabolito activo SN-38. Sin embargo, esto no impide ningún aumento de las toxicidades debido a sus propiedades farmacológicas.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Mujeres en edad fértil/Contracepción**

Los hombres y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 1 y 3 meses posteriores al mismo, respectivamente

#### Embarazo

No existen datos sobre la utilización de irinotecán en mujeres embarazadas. Irinotecán ha demostrado ser embriotóxico y teratógeno en animales. En consecuencia, sobre la base de los resultados de los estudios en animales y el mecanismo de acción de irinotecán, Irinotecán Fresenius está contraindicado durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

#### Lactancia

<sup>14</sup>C-irinotecán ha sido detectado en la leche de ratas en periodo de lactancia. Se desconoce si irinotecán es excretado a través de la leche materna en el ser humano. En consecuencia, dada la posibilidad de reacciones adversas en niños lactantes, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con irinotecán (ver secciones 4.3.).

#### Fertilidad

No hay datos del efecto de irinotecán sobre la fertilidad en humanos. Los efectos adversos de irinotecán sobre la fertilidad de la descendencia han sido documentados en animales (ver sección 5.3).



#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de mareos o alteraciones visuales dentro de las 24 horas siguientes a la administración de irinotecán, siendo aconsejado no conducir vehículos ni manejar maquinaria si aparecen dichos síntomas.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos de la reacción adversa se han recogido extensamente de estudios en cáncer colorrectal metastásico; Las frecuencias se presentan a continuación. Se espera que las reacciones adversas para otras indicaciones sean similares a las del cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y limitantes de la dosis de irinotecán son diarrea tardía (que aparece más de 24 horas después de la administración) y trastornos sanguíneos incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia.

La neutropenia es un efecto tóxico limitante de la dosis. La neutropenia fue reversible y no acumulativa; El día medio hasta nadir fue de 8 días tanto en monoterapia como en terapia de combinación.

Se observó muy frecuentemente síndrome colinérgico agudo transitorio.

Los principales síntomas se definieron como diarrea temprana y otros síntomas como dolor abdominal, sudoración, miosis y aumento de la salivación durante o en las primeras 24 horas después de la perfusión de irinotecán. Estos síntomas desaparecen después de la administración de atropina (ver sección 4.4).

##### MONOTERAPIA

Se han notificado las siguientes reacciones adversas consideradas como posibles o probablemente relacionadas con la administración de irinotecán en 765 pacientes a la dosis recomendada de 350 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), y muy raros ( $< 1/10.000$ ).

##### Reacciones adversas notificadas con irinotecán en monoterapia (350 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia
	Muy frecuente	Anemia
	Frecuente	Trombocitopenia
	Frecuente	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Síndrome colinérgico
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
	Muy frecuente	Vómitos
	Muy frecuente	Náuseas
	Muy frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia (reversible)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas
	Muy frecuente	Pirexia
	Muy frecuente	Astenia
Exploraciones complementarias	Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre
	Frecuente	Aumento de las transaminasas (SGPT y SGOT)
	Frecuente	Aumento de la bilirrubina
	Frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas (monoterapia)

Se observó **diarrea aguda** en el 20% de los pacientes que siguen las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 14% tiene diarrea aguda. El tiempo medio de inicio de la primera deposición líquida fue el día 5 después de la perfusión de irinotecán.

Las **náuseas y los vómitos** fueron graves en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con antieméticos.

Se ha observado **estreñimiento** en menos del 10% de los pacientes.

Se observó **neutropenia** en el 78,7% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>) en el 22,6% de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 18% tuvo un recuento de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup>, incluyendo el 7,6% con un recuento de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>.

Normalmente la recuperación total se alcanzó el día 22.

Se notificó **fiebre con neutropenia grave** en el 6,2% de los pacientes y en el 1,7% de los ciclos.

Los episodios infecciosos ocurrieron en aproximadamente el 10,3% de los pacientes (2,5% de los ciclos) y se asociaron con neutropenia grave en aproximadamente el 5,3% de los pacientes (1,1% de los ciclos) y fueron mortales en 2 casos.

Se notificó **anemia** en el 58,7% de los pacientes (8% con hemoglobina  $<8$  g/dl y 0,9% con hemoglobina  $<6,5$  g/dl).

Se observó **trombocitopenia** ( $<100.000$  células/mm<sup>3</sup>) en el 7,4% de los pacientes y en el 1,8% de los ciclos con 0,9% con recuento de plaquetas  $\leq 50.000$  células/mm<sup>3</sup> y 0,2% de los ciclos.

Casi todos los pacientes mostraron una recuperación el día 22.

### Síndrome colinérgico agudo

Se observó síndrome colinérgico agudo transitorio grave en el 9% de los pacientes tratados en monoterapia.

La **astenia** fue grave en menos del 10% de los pacientes tratados en monoterapia. No se ha establecido la relación causal con irinotecán. Se produjo fiebre en ausencia de infección y sin neutropenia grave concomitante, en el 12% de los pacientes tratados en monoterapia.

### Pruebas de laboratorio

Se observaron aumentos transitorios de leves a moderados en los niveles séricos de transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina en el 9,2%, 8,1% y 1,8% de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepática progresiva.

Se han observado aumentos transitorios de leves a moderados de los niveles séricos de creatinina en el 7,3% de los pacientes.

### TERAPIA DE COMBINACIÓN

Las reacciones adversas detalladas en esta sección se refieren al irinotecán.

No hay evidencia de que el perfil de seguridad del irinotecán esté influido por cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales notificadas fueron las esperadas con cetuximab (como erupción acneiforme 88%). Para información sobre las reacciones adversas de irinotecán en combinación con cetuximab, también se debe consultar la ficha técnica de este medicamento.

Las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán además de las observadas con capecitabina en monoterapia u observadas en un grupo de frecuencia más alta en comparación con la capecitabina en monoterapia incluyen: *Muy frecuentes, reacciones adversas de todos los grados*: trombosis/embolia; *Frecuentes, reacciones adversas de todos los grados*: reacción de hipersensibilidad, isquemia / infarto cardiaco; *Frecuentes, reacciones adversas de grado 3 y 4*: neutropenia febril. Para obtener información completa sobre las reacciones adversas de capecitabina, se debe consultar la ficha técnica de capecitabina.

Las reacciones adversas de grado 3 y grado 4 notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán y bevacizumab, además de las observadas en monoterapia con capecitabina o las observadas en un grupo de frecuencia más alta en comparación con la capecitabina en monoterapia incluyen: *Frecuentes, reacciones adversas de grado 3 y 4*: neutropenia, trombosis / embolia, hipertensión e isquemia / infarto cardiaco. Para obtener información completa sobre las reacciones adversas de capecitabina y bevacizumab, se deben consultar las respectivas fichas técnicas de capecitabina y bevacizumab.

La hipertensión de grado 3 fue el principal riesgo significativo asociado con la adición de bevacizumab al bolus de irinotecán/5-FU/FA. Además, hubo un pequeño aumento de las reacciones adversas de quimioterapia de grado 3/4 de diarrea y leucopenia con este régimen en comparación con los pacientes que recibieron bolus de irinotecán/5-FU/FA solo. Para obtener más información sobre las reacciones adversas en combinación con bevacizumab, se debe consultar la ficha técnica de bevacizumab.

Se ha estudiado irinotecán en combinación con 5-FU y FA para el cáncer colorrectal metastásico.

Los datos de seguridad de las reacciones adversas de los estudios clínicos demuestran eventos adversos NCI de grado 3 o 4 muy frecuentemente observados y posible o probablemente relacionados con trastornos de la sangre y del sistema linfático, trastornos gastrointestinales y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas consideradas como posibles o probablemente relacionadas con la administración de irinotecán en 145 pacientes tratados con irinotecán en terapia combinada con 5FU/FA cada 2 semanas a la dosis recomendada de 180 mg/m<sup>2</sup>.

#### **Reacciones adversas notificadas con irinotecán en monoterapia terapia de combinación (180 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas)**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>	<b>Término preferido</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia
	Muy frecuente	Neutropenia
	Muy frecuente	Anemia
	Frecuente	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Síndrome colinérgico
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
	Muy frecuente	Vómitos
	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas
	Muy frecuente	Astenia
	Frecuente	Pirexia
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Aumento de las transaminasas (SGPT y SGOT)
	Muy frecuente	Aumento de la bilirrubina
	Muy frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas (terapia de combinación)

Se observó **diarrea aguda** en el 13,1% de los pacientes que siguen las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 3,9% tiene una diarrea aguda.

Se observó una menor incidencia de **náuseas y vómitos graves** (2,1% y 2,8% de los pacientes, respectivamente).

En 3,4% de los pacientes se ha observado **estreñimiento** con irinotecán y / o loperamida.

Se observó **neutropenia** en el 82,5% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>) en el 9,8% de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 67,3% tuvo un recuento de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup>, incluyendo el 2,7% con un recuento de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>. La recuperación total se alcanzó normalmente en 7-8 días.

Se notificó **fiebre con neutropenia grave** en el 3,4% de los pacientes y en el 0,9% de los ciclos.

Los episodios infecciosos ocurrieron en aproximadamente el 2% de los pacientes (0,5% de los ciclos) y se asociaron con neutropenia grave en aproximadamente el 2,1% de los pacientes (0,5% de los ciclos) y fue mortal en 1 caso.

Se notificó **anemia** en el 97,2% de los pacientes (2,1% con hemoglobina  $<8$  g/ dl).

Se observó **trombocitopenia** (<100.000 células/mm<sup>3</sup>) en el 32,6% de los pacientes y en el 21,8% de los ciclos. No se ha observado trombocitopenia grave (<50.000 células/mm<sup>3</sup>).

### Síndrome colinérgico agudo

Se observó síndrome colinérgico agudo transitorio grave en el 1,4% de los pacientes tratados en terapia combinada.

La **astenia** fue grave en el 6,2% de los pacientes tratados en terapia combinada. No se ha establecido claramente la relación causal con irinotecán.

**Fiebre en ausencia de infección** y sin neutropenia grave concomitante, ocurrió en el 6,2% de los pacientes tratados en terapia de combinación.

### Pruebas de laboratorio

Se observaron niveles séricos transitorios (grado 1 y 2) de SGPT, SGOT, fosfatasa alcalina o bilirrubina en el 15%, 11%, 11% y 10% de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepática progresiva. El grado transitorio 3 se observó en 0%, 0%, 0% y 1% de los pacientes, respectivamente. No se observó grado 4.

Muy raramente se ha notificado aumento de amilasa y/o lipasa.

Se han notificado casos raros de hipopotasemia e hiponatremia relacionados principalmente con diarrea y vómitos.

### OTRAS REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS EN ESTUDIOS CLINICOS CON REGIMEN SEMANAL PARA IRINOTECAN

En estudios clínicos con irinotecán se han notificado las siguientes reacciones adicionales relacionadas con el fármaco: dolor, sepsis, trastorno rectal, moniliasis GI, hipomagnesemia, erupción cutánea, signos cutáneos, marcha anormal, confusión, cefalea, síncope, rubor, bradicardia, infección del tracto urinario, dolor de pecho, aumento de GGTP, extravasación y síndrome de lisis tumoral, trastornos cardiovasculares (angina de pecho, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, trastorno vascular periférico, trastorno vascular) y eventos tromboembólicos (trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, émbolo de extremidad inferior, émbolo pulmonar, tromboflebitis, trombosis y muerte súbita). (Ver sección 4.4.)

### VIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN

No se conocen las frecuencias de la vigilancia postcomercialización (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Término preferido
Infecciones e infestaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colitis pseudomembranosa documentada bacteriológicamente (<i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• Sepsis</li> </ul>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia periférica con anticuerpos antiplaquetarios</li> </ul>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deshidratación (por diarrea y vómitos)</li> <li>• Hipovolemia</li> </ul>
Trastornos del sistema inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción de hipersensibilidad</li> <li>• Reacción anafiláctica</li> </ul>
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos del habla generalmente transitorios, en algunos casos este efecto se atribuyó al síndrome colinérgico observado durante o</li> </ul>

	<p>inmediatamente después de la perfusión de irinotecán</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parestesia</li> </ul>
Trastornos cardíacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión (durante o tras la perfusión)</li> <li>• Fallo cardiocirculatorio*</li> </ul>
Trastornos respiratorios, torácicos o mediastínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La enfermedad pulmonar intersticial que se presenta como infiltrados pulmonares es poco frecuente durante el tratamiento con irinotecán; Se han notificado efectos tempranos como disnea (ver sección 4.4).</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea (ver sección 4.4)</li> <li>• Hipo</li> </ul>
Trastornos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstrucción intestinal</li> <li>• Íleo: también se han notificado casos de íleo sin colitis previa</li> <li>• Megacolon</li> <li>• Hemorragia gastrointestinal</li> <li>• Colitis; En algunos casos, la colitis se complicó por ulceración, hemorragia, íleo o infección.</li> <li>• Tiflitis</li> <li>• Colitis isquémica</li> <li>• Colitis ulcerosa</li> <li>• Hemorragia gastrointestinal</li> <li>• Elevación de las enzimas pancreáticas sintomáticas o asintomáticas</li> <li>• Perforación intestinal</li> </ul>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones en la piel</li> </ul>
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones en el lugar de perfusión</li> </ul>
Exploraciones complementarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de la amilasa sanguínea</li> <li>• Aumento de la lipasa</li> <li>• Hipopotasemia</li> <li>• Hiponatremia relacionada principalmente con diarrea y vómitos</li> <li>• Muy raramente se han notificado aumentos en los niveles séricos de transaminasas (es decir, AST y ALT) en ausencia de metástasis hepática progresiva.</li> </ul>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contracción muscular o calambres</li> </ul>
Trastornos renales y urinarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal y insuficiencia renal aguda generalmente en pacientes con infección y / o volumen reducido debido a toxicidades gastrointestinales graves.*</li> <li>• Insuficiencia renal*</li> </ul>
Trastornos vasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión*</li> </ul>
<p>*Se han observado casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia cardiocirculatoria en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociados con diarrea y/o vómitos, o sepsis.</p>	

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

Se han notificado casos de sobredosificación a dosis de hasta aproximadamente dos veces la dosis terapéutica recomendada, que puede ser mortal. Las reacciones adversas más significativas fueron la neutropenia y la diarrea graves. No existe ningún antídoto conocido para irinotecán. Deberán proporcionarse los máximos cuidados para prevenir la deshidratación debida a la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Citostático inhibidor de la topoisomerasa I. Código ATC: L01XX19

#### **Datos experimentales**

Irinotecán es un derivado semisintético de la camptotecina. Es un agente antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I. El irinotecán es metabolizado en la mayoría de los tejidos por la carboxilesterasa a SN-38, que se ha revelado más activo que el irinotecán sobre la topoisomerasa I purificada y más citotóxico sobre varias líneas de células tumorales murinas o humanas. La inhibición de la ADN topoisomerasa I por el irinotecán o el SN-38 induce lesiones en las cadenas simples del ADN que bloquean la replicación del ADN y son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica está en función del tiempo y es específica de la fase S.

*In vitro*, irinotecán y el SN-38 no son significativamente reconocidos por la P-glicoproteína MDR y ejercen efectos citotóxicos sobre líneas celulares resistentes a la doxorubicina y a la vinblastina.

Por otra parte, el irinotecán posee un amplio espectro de actividad antitumoral experimental *in vivo* sobre tumores murinos (adenocarcinoma PO3 del canal pancreático, adenocarcinoma mamario MA/16C, adenocarcinomas de colon C38 y C51) y sobre xenoinjertos humanos (adenocarcinoma de colon Co-4, adenocarcinoma mamario Mx-1, adenocarcinomas gástricos ST- 15 y SC-16). El irinotecán también es activo sobre tumores que expresan la P-glicoproteína MDR (leucemias P388 resistentes a vincristina o a doxorubicina).

El principal efecto farmacológico del irinotecán, además de su actividad antitumoral, es la inhibición de la acetilcolinesterasa.

#### **Datos clínicos**

### **En terapia combinada para el tratamiento de primera línea del carcinoma colorrectal metastásico**

#### **En terapia combinada con ácido folínico y 5-fluorouracilo**

Se realizó un estudio en fase III en 385 pacientes, sin tratamiento previo, con cáncer colorrectal metastásico, bien con el régimen de tratamiento cada 2 semanas (ver sección 4.2.) o el régimen de tratamiento semanal. En el régimen de tratamiento cada 2 semanas, en el día 1, la administración de 180 mg/m<sup>2</sup> de hidrocloreuro de irinotecán trihidrato cada 2 semanas viene seguida de una perfusión con ácido folínico (200 mg/m<sup>2</sup> durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y 5-fluorouracilo (400 mg/m<sup>2</sup> en bolus

intravenoso, seguido de 600 mg/m<sup>2</sup> durante una perfusión intravenosa de 22 horas). En el día 2, el ácido folínico y el 5-fluorouracilo son administrados a las mismas dosis y pautas posológicas. En el régimen de administración semanal, la administración de 80 mg/m<sup>2</sup> de hidrocloreto de irinotecán trihidrato viene seguida de perfusión con ácido folínico (500 mg/m<sup>2</sup> durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y después de 5-fluorouracilo (2300 mg/m<sup>2</sup> durante una perfusión intravenosa de 24 horas) durante 6 semanas.

En el ensayo de terapia combinada con las 2 pautas descritas anteriormente, se evaluó la eficacia de irinotecán en 198 pacientes tratados:

	Regímenes combinados (n=198)		Régimen semanal (n=50)		Régimen de cada 2 semanas (n=148)	
	Irinotecán +5FU/AF	5FU/AF	Irinotecán +5FU/AF	5FU/AF	Irinotecán +5FU/AF	5FU/AF
Tasa de respuesta (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
Valores de p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediana del tiempo hasta la progresión (meses)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Valores de p	p<0,001		NS		p=0,001	
Mediana de duración De la respuesta (meses)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Valores de p	NS		p=0,043		NS	
Mediana de duración de la respuesta y estabilización (meses)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Valores de p	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediana del tiempo hasta el fracaso del tratamiento (meses)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Valores de p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediana de la supervivencia	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valores de p	p=0,028		NS		p=0,041	

5 FU: 5-fluorouracilo

AF: Ácido folínico

NS: No significativo

\*: Análisis de población por protocolo

Con el régimen de administración semanal, la incidencia de diarrea grave, fue del 44,4% en los pacientes tratados con irinotecán en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico y del 25,6% en los pacientes tratados con solo 5-fluorouracilo/ácido folínico. La incidencia de neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup>) fue del 5,8% en los pacientes tratados con irinotecán, en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico y del 2,4% en los pacientes tratados con solo 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Adicionalmente, la mediana del tiempo para el estado de deterioro fue significativamente más larga en el grupo que recibieron irinotecán, en combinación que en el grupo con solo 5-fluorouracilo/ácido folínico (p=0,046).



En este estudio en fase III se evaluó la calidad de vida utilizando el cuestionario EORTC QLQC30. En los grupos tratados con irinotecán el tiempo hasta un deterioro definitivo fue constantemente más tardío. La evolución fue ligeramente mejor, en la escala de estatus global/calidad de vida (QL), en el grupo de irinotecán combinado, aunque no significativo, demostrando que puede alcanzarse la eficacia de irinotecán combinado sin afectar a la calidad de vida.

### Terapia combinada con bevacizumab

En un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y con control activo se estudió bevacizumab en combinación con irinotecán/5-fluorouracilo/ácido folínico como tratamiento de primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto. (Estudio AVF2107g). La adición de bevacizumab a la combinación irinotecán/5-fluorouracilo/ácido folínico dio lugar a un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global. El beneficio clínico, medido como supervivencia global, se observó en todos los subgrupos preestablecidos de pacientes, incluyendo aquellos definidos según la edad, sexo, estado general, localización del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica. Consultar la ficha técnica de bevacizumab. Los resultados de eficacia del estudio AVF2107g se resumen en la siguiente tabla.

	AVF2107g	
	Brazo 1 Irinotecán/5FU/AF Placebo	Brazo 2 Irinotecán/5FU/AF Bevacizumab <sup>a</sup>
Número de Pacientes	411	402
Supervivencia global		
Mediana de tiempo (meses)	15,6	20,3
Intervalo de Confianza del 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Razón de riesgo <sup>b</sup>		0,660
Valores de p		0,00004
Supervivencia libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	6,2	10,6
Razón de riesgo		0,54
Valores de p		<0,0001
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	34,8	44,8
Intervalo de Confianza del 95	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Valores de p		0,0036
Duración de respuesta		
Mediana de tiempo (meses)	7,1	10,4
Percentil 25–75 (meses)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg cada 2 semanas.

<sup>b</sup> Relativo al brazo control.

### Terapia combinada con cetuximab

EMR 62 202-013: este estudio aleatorizado en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica comparó la combinación de cetuximab e irinotecán más infusión de 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/FA) (599 pacientes) con el mismo antineoplásico en monoterapia (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores de genotipo KRAS salvaje respecto al total de la población de pacientes evaluables para el gen KRAS fue del 64%. Los datos de eficacia obtenidos en este estudio se resumen en la siguiente tabla:

Variable/estadístico	Población global		Población genotipo KRAS salvaje	
	Cetuximab más FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Cetuximab más FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
<b>ORR</b>				
% (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)
Valores de p	0,0038		0,0025	
<b>PFS</b>				
Razón de riesgo ( IC 95%)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
Valores de p	0,0479		0,0167	

IC = intervalo de confianza; FOLFIRI = irinotecán más infusión de 5-FU/FA; ORR = *objective response rate*, tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial); PFS = *progression-free survival*, supervivencia libre de progresión

### Terapia combinada con capecitabina

Datos de un estudio en fase III, aleatorizado y controlado (CAIRO) respaldan el uso de capecitabina en una dosis inicial de 1.000 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecán para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. 820 pacientes fueron aleatorizados para recibir terapia secuencial (*n* = 410) o combinada (*n* = 410). La terapia secuencial consistió en el tratamiento de primera línea con capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días), irinotecán de segunda línea (350 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) y combinación de tercera línea de capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en el día 1). La terapia combinada consistió en tratamiento de primera línea con capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) e irinotecán (250 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) (XERILI) y tratamiento de segunda línea con capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) más oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento se administraron en intervalos de 3 semanas. En el tratamiento de primera línea la mediana de la supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC 95%, 5,1 – 6,2 meses) con capecitabina en monoterapia y de 7,8 meses (IC 95%, 7,0 – 8,3 meses) con XERILI (*p* = 0,0002).

Datos de un análisis provisional de un estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado (AIO KRK 0604) respaldan el uso de capecitabina en una dosis inicial de 800 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Fueron aleatorizados 115 pacientes para recibir tratamiento con capecitabina en combinación con irinotecán (XERILI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas seguida de un periodo de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m<sup>2</sup> en forma de infusión de 30 minutos en el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg en forma de infusión de entre 30 y 90 minutos en el día 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con capecitabina combinada con oxaliplatino más bevacizumab: capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguida de un periodo de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en forma de infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg en forma de infusión de 30 a 90 minutos en el día 1 cada 3 semanas). La supervivencia libre de progresión a los 6 meses en la población por intención de tratar fue del 80% (XERILI más bevacizumab) frente al 74% (XELOX más bevacizumab). La tasa de respuesta objetiva (respuesta completa más respuesta parcial) fue del 45% (XELOX más bevacizumab) frente al 47% (XERILI más bevacizumab).

En monoterapia para el tratamiento de segunda línea del carcinoma colorrectal metastásico:

Los ensayos clínicos en fase II/III se han realizado en más de 980 pacientes con un régimen de administración cada 3 semanas, con cáncer colorrectal metastásico en los que ha fracasado un régimen previo con 5-fluorouracilo. La eficacia de irinotecán fue valorada en 765 pacientes con progresión documentada con 5-fluorouracilo (5-FU) en el momento de entrada en el estudio.

	<b>Fases III</b>					
	Irinotecán frente a terapia de apoyo			Irinotecán frente a 5-FU		
	Irinotecán n=183	Terapia de apoyo n=90	Valores de p	Irinotecán n=127	5-FU n=129	Valores de p
Supervivencia a los 6 meses sin progresión (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p=0,03
Supervivencia a los 12 meses (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,351
Mediana de la supervivencia (Meses)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: No aplicable

\* Diferencia estadísticamente significativa

En los estudios en fase II, realizados en 455 pacientes con la pauta de administración cada 3 semanas, la supervivencia sin progresión a los 6 meses fue del 30% y la mediana de la supervivencia fue de 9 meses. La mediana del tiempo para la progresión fue de 18 semanas.

Adicionalmente, se llevaron a cabo estudios no comparativos en fase II en 304 pacientes con pauta de administración semanal, a una dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> administrado en perfusión intravenosa de 90 minutos durante 4 semanas consecutivas seguidas de 2 semanas de descanso. En estos estudios la mediana del tiempo para la progresión fue de 17 semanas y la mediana de la supervivencia fue de 10 meses. Se ha observado un perfil de seguridad similar con el régimen de administración semanal en 193 pacientes con una dosis inicial de 125 mg/m<sup>2</sup> comparado con el régimen de administración cada 3 semanas. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas fue el día 11.

### **Terapia combinada con cetuximab tras fracaso de irinotecán, incluida terapia citotóxica:**

Se investigó la eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán en dos estudios clínicos. Recibieron el tratamiento combinado un total de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del EGFR en los que previamente había fracasado un tratamiento citotóxico que incluía irinotecán. Estos pacientes presentaban un estado funcional de Karnofsky mínimo de 60 pero la mayoría, tenía un estado funcional de Karnofsky  $\geq$  80.

- EMR 62 202-007: En este estudio aleatorizado se comparó la combinación de cetuximab e irinotecán (218 pacientes) con cetuximab en monoterapia (111 pacientes).

- IMCL CP02-9923: En este estudio abierto de grupo único se analizó el tratamiento combinado en 138 pacientes.

En la tabla siguiente se resumen los datos de eficacia obtenidos en estos estudios:

Estudio	N	ORR	DCR	PFS (meses)	OS (meses)
---------	---	-----	-----	-------------	------------

		n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%
<b>Cetuximab + irinotecán</b>									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8 - 4,3	8,6	7,6 - 9,6
IMCL CP02- 9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
<b>Cetuximab</b>									
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

DCR = *disease control rate*, tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial, o enfermedad estable durante al menos 6 semanas); IC = intervalo de confianza; ORR = *objective response rate*, tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial); OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, PFS = *progression-free survival*, supervivencia libre de progresión

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán fue superior a la de cetuximab en monoterapia, en cuanto a la tasa de respuesta objetiva (ORR), la tasa de control de la enfermedad (DCR) y la supervivencia libre de progresión (PFS). En el ensayo randomizado, no se demostraron efectos en el tiempo de supervivencia global (razón de riesgo 0,91; p = 0,48).

### Datos farmacocinéticos/farmacodinámicos

La intensidad de las principales toxicidades obtenidas con irinotecán (p.ej, leuconetropenia y diarrea), está relacionada con la exposición (AUC) al fármaco y al metabolito SN-38. En monoterapia, se observaron correlaciones significativas entre la toxicidad hematológica (disminución de glóbulos blancos y neutrófilos en el nadir) o la intensidad de la diarrea y los valores de AUC del irinotecán y del metabolito SN-38.

#### *Pacientes con actividad UGT1A1 reducida*

La uridina-difosfoglucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) participa en la desactivación metabólica del SN-38, el metabolito activo de irinotecán, a glucurónido SN-38 inactivo (SN-38G). El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que da lugar a una gran variabilidad de capacidades metabólicas entre individuos. Una variación específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región del promotor y se conoce como variante UGT1A1\*28. Esta variante y otras deficiencias congénitas en la expresión del gen UGT1A1 (como el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert) se asocian con una reducción de la actividad de la enzima. Datos de un metanálisis indican que los individuos con el síndrome de Crigler-Najjar (tipos 1 y 2) y los individuos homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 (síndrome de Gilbert) presentan un mayor riesgo de toxicidad hematológica (grados 3 y 4) tras la administración de irinotecán en dosis moderadas o altas (> 150 mg/m<sup>2</sup>). No se estableció relación entre el genotipo UGT1A1 y la aparición de diarrea inducida por irinotecán.

A los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 se les debe administrar la dosis inicial normal de irinotecán. Sin embargo, estos pacientes deben ser vigilados para detectar posibles reacciones adversas hematológicas. Se debe considerar una reducción de la dosis inicial de irinotecán en pacientes que hayan experimentado previamente reacciones adversas hematológicas con el tratamiento anterior. No se ha establecido la reducción exacta de la dosis para esta población de pacientes, y cualquier modificación posterior de la dosis debe basarse en la tolerancia del paciente al tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4.).

Por el momento no existen datos suficientes para extraer conclusiones acerca de la utilidad del genotipado del UGT1A1.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

En un ensayo en fase I, irinotecán mostró un perfil de eliminación bifásico o trifásico en 60 pacientes tratados con la pauta de administración de perfusión intravenosa durante 30 minutos a razón de 100 a 750 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. El aclaramiento plasmático medio fue de 15 L/h/m<sup>2</sup> y el volumen de distribución en el estado estacionario (V<sub>ss</sub>) fue de 157 L/m<sup>2</sup>. La semivida plasmática media de la primera fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, la de la segunda fase de 2,5 horas y la semivida terminal de 14,2 horas. SN-38 mostró un perfil de eliminación bifásico, con una semivida media de eliminación terminal de 13,8 horas. Al final de la perfusión, las concentraciones plasmáticas medias del irinotecán y del SN-38, con la dosis recomendada de 350 mg/m<sup>2</sup>, fueron respectivamente de 7,7 µg/ml y de 56 ng/ml, con sus correspondientes áreas bajo la curva (AUC) de 34 µg·h/ml y 451 ng·h/ml. En general, se observó una gran variabilidad interindividual, en los parámetros farmacocinéticos del SN-38.

Se ha realizado un análisis farmacocinético de irinotecán sobre 148 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con diversas pautas y distintas dosis en ensayos en fase II. Los parámetros farmacocinéticos estimados con un modelo tricompartmental fueron similares a los observados en estudios en fase I. Todos los estudios han demostrado que la exposición frente a irinotecán (CPT-11) y SN-38 aumenta de forma proporcional a la dosis administrada de CPT-11; la farmacocinética de ambos es independiente del número de ciclos previos y la pauta de administración.

La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas para el irinotecán y el SN-38 se encontraba en torno al 65% y al 95%, respectivamente.

Estudios sobre el metabolismo y el equilibrio de la masa con el fármaco marcado con <sup>14</sup>C, han mostrado que más del 50% de una dosis de irinotecán administrada por vía intravenosa se elimina inalterada, con un 33% en las heces, principalmente a través de la bilis y un 22% en orina.

Se han identificado dos vías metabólicas, cada una representando al menos el 12% de la dosis:

- Hidrólisis por carboxilesterasas para dar el metabolito activo SN-38:  
El SN-38 se elimina principalmente mediante glucuronidación y posteriormente por excreción biliar y renal (menos del 0,5% de la dosis de irinotecán).  
El glucurónido de SN-38 se hidroliza probablemente en el intestino.
- Metabolismo oxidativo por las enzimas del citocromo P450 3A, con apertura del anillo piperidínico terminal y formación de un derivado de ácido aminopentanoico (APC) y un derivado de amina primaria.

El irinotecán inalterado es la entidad mayoritaria en el plasma, seguido de APC, el glucurónido de SN-38 y el SN-38. Únicamente SN-38 posee actividad citotóxica significativa.

El aclaramiento de irinotecán disminuye aproximadamente en el 40% de los pacientes con bilirrubinemia entre 1,5 y 3 veces el límite superior del rango normal. En estos pacientes, una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán, da como resultado una exposición plasmática del fármaco comparable a la observada con 350 mg/m<sup>2</sup> en pacientes de cáncer con los parámetros hepáticos normales.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El irinotecán y el SN-38 se han revelado mutágenos *in vitro* en el test de aberración cromosómica en las células de ovario de hámster chino, así como en el test *in vivo* del micronúcleo en ratón.

Sin embargo, en el test de Ames no se ha evidenciado ningún efecto mutágeno.

No se comunicaron tumores relacionados con el tratamiento 91 semanas después del final del tratamiento, en ratas tratadas una vez a la semana durante 13 semanas con una dosis máxima de 150 mg/m<sup>2</sup> (que es menos de la mitad de la dosis recomendada en el hombre).

Se han realizado estudios de toxicidad a dosis única y dosis repetida con irinotecán en ratón, rata y perro. Los principales efectos tóxicos fueron observados en el sistema hematopoyético y linfático. En perros, se informó de diarrea tardía asociada con atrofia y necrosis focal de la mucosa intestinal. También se detectó alopecia en perros. La gravedad de estos efectos es dependiente de la dosis y reversible.

#### Reproducción

Irinotecán fue teratogénica en ratas y conejos en dosis inferiores a la dosis terapéutica humana. En ratas, las crías con anomalías externas nacidas de animales tratados sufrieron un descenso de la fertilidad. Esta reducción no se observó en crías morfológicamente normales. En las ratas preñadas se observó una reducción del peso de la placenta y, en la descendencia, una disminución de la viabilidad fetal y un aumento de las anomalías conductuales.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Sorbitol (E-420)

Ácido láctico

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

### 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con aquéllos mencionados en la sección 6.6 (ver también sección 4.2.).

### 6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir:

2 años.

Después de abrir:

El contenido del vial debe utilizarse inmediatamente después de abrirse por primera vez.

Después de la dilución:

La estabilidad física y química del medicamento para su uso después de la dilución en las soluciones recomendadas (ver sección 6.6) ha demostrado ser de 24 horas si se almacena entre 15-25°C y de 48 horas conservado entre 2-8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que los métodos de apertura y dilución impidan el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe usarse inmediatamente después de ser diluido.

Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del personal sanitario que lo maneje.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

### Viales de 2 ml y 5 ml

Vial de vidrio ámbar tipo I de 2 ml y 5 ml con tapón de goma (clorobutilo) y cápsula de aluminio.

### Viales de 15 ml

Vial de vidrio ámbar tipo I de 20 ml con tapón de goma gris (butilo) y cápsula de aluminio.

### Viales de 25 ml

Vial de vidrio ámbar tipo I de 30 ml con tapón de goma gris (butilo) y cápsula de aluminio.

Tamaños de envase:

1 vial de 2 ml

1 vial de 5 ml

1 vial de 15 ml

1 vial de 25 ml

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envase

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### **Manipulación**

Como con otros agentes antineoplásicos, Irinotecán Fresenius debe ser preparado y manipulado con precaución. La dilución debe realizarse en condiciones asépticas, por personal entrenado, en un área designada al efecto. Se deben tomar precauciones para evitar el contacto con piel y mucosas.

### **Instrucciones para la dilución**

Irinotecán Fresenius concentrado para solución para perfusión es sólo para perfusión intravenosa tras dilución previa a la administración en los diluyentes recomendados: solución de cloruro sódico al 0,9% para perfusión ó solución de glucosa al 5% para perfusión. Extraer asépticamente la cantidad requerida de Irinotecán Fresenius concentrado para perfusión del vial con una jeringa calibrada e inyectar en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml. La solución a perfundir se debe mezclar completamente mediante rotación manual.

Si se observa cualquier precipitado en los viales o en la solución de perfusión, debe desecharse el producto de acuerdo con los procedimientos habituales para eliminación de agentes citotóxicos.

### **Instrucciones de protección para la preparación de Irinotecán Fresenius solución para perfusión:**

1. Se debe utilizar una campana protectora, así como guantes y bata protectores. Si no dispone de una campana protectora, se debe utilizar gafas y mascarilla.
2. Los envases abiertos, como los viales de inyección, los frascos de perfusión y las cánulas, jeringas, catéteres, tubos utilizados y los residuos de los citostáticos, se deben considerar como residuos peligrosos y se deben eliminar de acuerdo con las normativas locales para la manipulación de RESIDUOS PELIGROSOS.
3. En caso de derrame, seguir las siguientes instrucciones:
  - se debe llevar ropa protectora
  - los vidrios rotos se deberán recoger y tirar a un contenedor de RESIDUOS PELIGROSOS
  - las superficies contaminadas se deberán lavar bien con gran cantidad de agua fría
  - las superficies lavadas con agua se deberán secar completamente y los materiales utilizados se deberán eliminar como RESIDUO PELIGROSO
4. Si el irinotecán entra en contacto con la piel, enjuagar el área afectada con gran cantidad de agua corriente y después lavar con agua y jabón. En caso de contacto con las mucosas, lavar a fondo el área de contacto con agua. Si usted tiene cualquier molestia, contacte con un médico.
5. En caso de contacto de irinotecán con los ojos, lavarlos a fondo con gran cantidad de agua. Contacte inmediatamente con un oftalmólogo.

**Eliminación**

Todos los materiales empleados para la preparación, administración o que entren en contacto de con irinotecán deben ser eliminados de acuerdo con las normativas locales para la manipulación de compuestos citotóxicos.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Fresenius Kabi España  
Marina 16-18  
08005 Barcelona  
España

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

70.539

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Enero 2010

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2017