

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato (equivalente a 17,33 mg de irinotecán).

Cada vial de 2 ml contiene 40 mg de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato.

Cada vial de 5 ml contiene 100 mg de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato.

Cada vial de 15 ml contiene 300 mg de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato.

Cada vial de 25 ml contiene 500 mg de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml contiene 45 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución de color amarillo claro.

pH: 3,0 – 3,7

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 quimioterapia previa para el cáncer avanzado.
- Como fármaco en monoterapia en pacientes en los que ha fracasado una pauta terapéutica establecida con 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) con RAS no mutado (wild type) que no han recibido tratamiento previo para el cáncer metastásico 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 de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o de recto.

Irinotecán en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Únicamente para adultos.

Irinotecán solución para perfusión se debe perfundir en una vena periférica o central.

Dosis recomendada

En monoterapia (en pacientes tratados previamente)

La dosis recomendada de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato es de 350 mg/m² administrada en perfusión intravenosa durante un período de 30 a 90 minutos cada tres semanas (ver secciones 4.4 y 6.6).

En tratamiento de combinación (para pacientes no tratados previamente)

La seguridad y eficacia de irinotecán en combinación con 5-fluorouracilo (5FU) y ácido folínico (AF) han sido evaluadas siguiendo la pauta de administración que se indica a continuación (Ver sección 5.1):

- Irinotecán más 5 FU/AF cada 2 semanas.

La dosis recomendada de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato es de 180 mg/m² administrada una vez cada dos semanas en forma de infusión intravenosa durante un período de entre 30 y 90 minutos, seguida de una infusión de ácido folínico y 5-fluorouracilo.

Para la posología y forma de administración concomitante de cetuximab, consultar el resumen de las características de producto de cetuximab.

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 el modo de administración de bevacizumab, consultar el resumen de las características de producto de bevacizumab.

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

Ajustes de la dosis

Irinotecán debe administrarse tras una remisión aceptable de todos los acontecimientos adversos a grado 0 o 1 según la clasificación NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) y cuando se haya resuelto completamente la diarrea provocada por el tratamiento.

Al inicio de una infusión posterior del tratamiento, la dosis de irinotecán y de 5 FU, cuando proceda, debe reducirse en función del peor grado de los acontecimientos adversos observados en la infusión anterior. El tratamiento siempre debe retrasarse de 1 a 2 semanas para que el paciente pueda recuperarse de los acontecimientos adversos provocados por el tratamiento.

Con los siguientes acontecimientos adversos debe aplicarse una reducción de la dosis del 15 al 20% de irinotecán y/o de 5FU cuando proceda.

- Toxicidad hematológica (neutropenia de Grado 4, neutropenia febril [neutropenia de Grado 3 o 4 y fiebre de Grado 2-4], trombocitopenia y leucopenia [de Grado 4]).
- Toxicidad no hematológica (de Grado 3-4).

Las recomendaciones para modificar la dosis de cetuximab cuando se administre en combinación con irinotecán deben seguirse de acuerdo con la información de producto para este medicamento.

De acuerdo a la ficha técnica de capecitabina, para pacientes de 65 o más años tratados con irinotecán en combinación con capecitabina, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² administrada dos veces al día. Consultar la ficha técnica de capecitabina para las recomendaciones a seguir en el ajuste de dosis de este medicamento cuando se administra en combinación.

Duración del tratamiento

Debe continuarse el tratamiento con irinotecán hasta que se observe una progresión objetiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes con alteraciones de la función hepática:

En monoterapia: Los niveles de bilirrubinemia (hasta tres veces el límite superior del intervalo normal [LSN]) en pacientes con estado funcional de la OMS ≤ 2 deben determinar la dosis inicial de irinotecán. En estos pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina muy superior al 50%, el aclaramiento del irinotecán se reduce (Ver la sección 5.2) y, por lo tanto, aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. Así, deben llevarse a cabo seguimientos semanales con hemogramas completos en esta población de pacientes.

- En pacientes con una bilirrubina máxima de 1,5 veces el LSN, la dosis recomendada de hidrocloreto de irinotecán trihidrato es de 350 mg/m².
- En pacientes con una bilirrubina de entre 1,5 a 3 veces el LSN, la dosis recomendada de hidrocloreto de irinotecán trihidrato es de 200 mg/m².
- Los pacientes con una bilirrubina superior a 3 veces el LSN no deben ser tratados con irinotecán (ver sección 4.3 y sección 4.4).

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática tratados con irinotecán en combinación.

Pacientes con alteraciones de la función renal:

No se recomienda la utilización de irinotecán en pacientes con alteraciones de la función renal ya que no se han llevado a cabo estudios en esta población de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población de edad avanzada:

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en ancianos. No obstante, la dosis debe seleccionarse cuidadosamente en este grupo poblacional por causa de la gran frecuencia con la que se observa la aparición de funciones biológicas reducidas. Esta población requiere una vigilancia más intensiva (Ver sección 4.4).

Población pediátrica:

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia del irinotecán en los niños. No hay datos disponibles.

Método de administración:

Se debe tomar precaución antes de manipular o administrar el medicamento.

Consulte la sección 6.6 para obtener instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración.

Posología

Dosis recomendada

En monoterapia (en pacientes tratados previamente)

La dosis recomendada de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato es de 350 mg/m² administrada en perfusión intravenosa durante un período de 30 a 90 minutos cada tres semanas (ver secciones 4.4 y 6.6).

En tratamiento de combinación (para pacientes no tratados previamente)

La seguridad y eficacia de irinotecán en combinación con 5-fluorouracilo (5FU) y ácido folínico (AF) han sido evaluadas siguiendo la pauta de administración que se indica a continuación (Ver sección 5.1):

- Irinotecán más 5 FU/AF cada 2 semanas.

La dosis recomendada de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato es de 180 mg/m² administrada una vez cada dos semanas en forma de infusión intravenosa durante un período de entre 30 y 90 minutos, seguida de una infusión de ácido folínico y 5-fluorouracilo.

Para la posología y forma de administración concomitante de cetuximab, consultar el resumen de las características de producto de cetuximab.

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 el modo de administración de bevacizumab, consultar el resumen de las características de producto de bevacizumab.

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

Ajustes de la dosis

Irinotecán debe administrarse tras una remisión aceptable de todos los acontecimientos adversos a grado 0 o 1 según la clasificación NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) y cuando se haya resuelto completamente la diarrea provocada por el tratamiento.

Al inicio de una infusión posterior del tratamiento, la dosis de irinotecán y de 5 FU, cuando proceda, debe reducirse en función del peor grado de los acontecimientos adversos observados en la infusión anterior. El tratamiento siempre debe retrasarse de 1 a 2 semanas para que el paciente pueda recuperarse de los acontecimientos adversos provocados por el tratamiento.

Con los siguientes acontecimientos adversos debe aplicarse una reducción de la dosis del 15 al 20% de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato y/o de 5FU cuando proceda.

- Toxicidad hematológica (neutropenia de grado 4, neutropenia febril [neutropenia de grado 3 o 4 y fiebre de grado 2 a 4], trombocitopenia y leucopenia [de grado 4]).
- Toxicidad no hematológica (de grado 3 o 4).

Las recomendaciones para modificar la dosis de cetuximab cuando se administre en combinación con irinotecán deben seguirse de acuerdo con la información de producto para este medicamento.

De acuerdo a la ficha técnica de capecitabina, para pacientes de 65 o más años tratados con irinotecán en combinación con capecitabina, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² administrada dos veces al día. Consultar la ficha técnica de capecitabina para las recomendaciones a seguir en el ajuste de dosis de este medicamento cuando se administra en combinación.

Duración del tratamiento

Debe continuarse el tratamiento con irinotecán hasta que se observe una progresión objetiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes con alteraciones de la función hepática: En monoterapia: Los niveles de bilirrubinemia (hasta tres veces el límite superior del intervalo normal [LSN]) en pacientes con estado funcional de la OMS ≤ 2 deben determinar la dosis inicial de irinotecán. En estos pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina muy superior al 50%, el aclaramiento del irinotecán se reduce (Ver la sección 5.2) y, por lo tanto, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. Así, deben llevarse a cabo seguimientos semanales con hemogramas completos en esta población de pacientes.

- En pacientes con una bilirrubina máxima de 1,5 veces el límite superior del intervalo normal (LSN), la dosis recomendada de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato es de 350 mg/m².
- En pacientes con una bilirrubina de entre 1,5 a 3 veces el LSN, la dosis recomendada de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato es de 200 mg/m².
- Los pacientes con una bilirrubina superior a 3 veces el LSN no deben ser tratados con irinotecán (ver sección 4.3 y sección 4.4).

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática tratados con irinotecán en combinación.

Pacientes con alteraciones de la función renal: No se recomienda la utilización de irinotecán en pacientes con alteraciones de la función renal ya que no se han llevado a cabo estudios en esta población de pacientes (ver sección 4.4 y sección 5.2).

Población de edad avanzada: No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en ancianos. No obstante, la dosis debe seleccionarse cuidadosamente en este grupo poblacional por causa de la gran frecuencia con la que se observa la aparición de funciones biológicas reducidas. Esta población requiere una vigilancia más intensiva (Ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/ u obstrucción intestinal (Ver sección 4.4).
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.
- Lactancia (Ver sección 4.6).
- Bilirrubina > 3 veces el límite superior del intervalo normal (Ver sección 4.4)
- Insuficiencia medular ósea grave.
- Estado funcional de la OMS superior a 2.
- Utilización concomitante de hipérico (ver sección 4.5).
- Vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.5)

En 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 debe restringirse a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico capacitado para el uso de quimioterapia antineoplásica.

Dada la naturaleza y la incidencia de los acontecimientos adversos, irinotecán sólo debe ser prescrito en los siguientes casos, después de que los beneficios esperados hayan sido ponderados con los posibles riesgos terapéuticos:

- En pacientes que presentan un factor de riesgo, particularmente los que presentan un estado funcional de la OMS = 2.
- En los muy raros casos en los que se considere improbable que los pacientes tengan en cuenta las recomendaciones en cuanto a la conducta a seguir con los acontecimientos adversos (necesidad de llevar a cabo un tratamiento con elevadas cantidades de líquidos al inicio de la diarrea tardía). Es recomendable realizar una supervisión hospitalaria estricta de estos pacientes.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por 350 mg/m² (dosis máxima posológica) por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Cuando irinotecán se administra en monoterapia, se suele prescribir con la pauta posológica de cada tres semanas. Sin embargo, puede contemplarse la pauta semanal (Ver la sección 5) en pacientes que necesiten un seguimiento más estrecho o que presentan un riesgo concreto de sufrir neutropenia intensa.

Diarrea tardía

Los pacientes deben ser conscientes del riesgo de diarrea tardía que se presenta más de 24 horas después de la administración de irinotecán y en cualquier momento antes del siguiente ciclo de quimioterapia. En monoterapia, la mediana de tiempo de inicio de las primeras heces líquidas fue el día 5 tras la infusión de irinotecán. Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico de la presencia de este síntoma e iniciar un tratamiento adecuado sin más dilación.

Los pacientes con un aumento del riesgo de sufrir diarrea son los que se han sometido a radioterapia pélvica/abdominal, los que presentan hiperleucocitosis basal, los que tienen un estado funcional ≥ 2 y las mujeres. Si no se trata adecuadamente, la diarrea puede ser potencialmente mortal, especialmente si el paciente sufre neutropenia concomitante.

En cuanto se den las primeras heces líquidas, el paciente debe comenzar a beber grandes cantidades de líquidos con electrolitos y debe iniciarse un tratamiento inmediato con antidiarreicos. Este tratamiento antidiarreico debe ser prescrito por la sección hospitalaria en la que ha sido prescrito irinotecán. Tras el alta hospitalaria, los pacientes deben obtener los medicamentos prescritos de modo que puedan tratar la diarrea en cuanto se presente. Además, deben informar a su médico o al personal de la sección que administre irinotecán cuando se presente la diarrea.

El tratamiento antidiarreico recomendado actualmente consiste en altas dosis de loperamida (4 mg durante la primera ingesta y luego 2 mg cada 2 horas). Este tratamiento debe continuarse durante al menos 12 horas

después de las últimas heces líquidas y no debe modificarse. No se debe administrar loperamida en ningún caso durante más de 48 horas consecutivas ni durante menos de 12 horas en estas dosis por causa del riesgo de íleo adinámico.

Además del tratamiento andidiarreico, debe administrarse un antibiótico de amplio espectro a modo de tratamiento profiláctico cuando la diarrea se asocia a neutropenia grave (número de neutrófilos <500 células/mm³).

Además del tratamiento antibiótico, se recomienda el ingreso del paciente en el hospital para tratar la diarrea en los siguientes casos:

- Diarrea asociada a fiebre.
- Diarrea grave (para la que sea necesaria la hidratación intravenosa).
- Diarrea que persista más de 48 horas tras la iniciación del tratamiento con altas dosis de loperamida.

La loperamida no debe administrarse de forma profiláctica, ni siquiera en pacientes que ya han experimentado diarrea tardía en ciclos anteriores.

En pacientes que han sufrido diarrea grave, es recomendable aplicar una reducción de la dosis en los ciclos posteriores (Ver la sección 4.2).

Hematología

En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia Grado 3 y 4 del NCI-CTC fue significativamente mayor en los pacientes que habían recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1,0 mg/dl o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia Grado 3 ó 4 en el primer ciclo de la terapia, que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 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 de la importancia de la fiebre. La neutropenia febril (temperatura >38 °C y recuento de neutrófilos ≤ 1.000 células/mm³) debe ser tratada urgentemente en el hospital con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa.

En pacientes que han sufrido episodios hematológicos graves, se recomienda reducir la dosis en administraciones posteriores (Ver sección 4.2).

Existe un aumento del riesgo de infecciones y de toxicidad hematológica en pacientes con diarrea grave. En pacientes con diarrea grave, debe realizarse un recuento completo de células sanguíneas.

Insuficiencia hepática

Deben realizarse pruebas de la función hepática en la situación basal y antes de cada ciclo.

Debe llevarse a cabo un seguimiento semanal con hemogramas en pacientes con una bilirrubina que oscila entre 1,5 y 3 veces el LSN debido al aumento del aclaramiento del irinotecán (Ver sección 5.2), ya que aumentan las probabilidades de que esta población sufra hematotoxicidad. En pacientes con una bilirrubina > 3 veces el LSN (Ver la sección 4.3).

Pacientes con actividad UGT1A1 reducida

Los pacientes que son metabolizadores lentos de UGT1A1, como los pacientes con síndrome de Gilbert (p. Ej., homocigotos para las variantes UGT1A1 *28 o *6) tienen un mayor riesgo de reacciones adversas como neutropenia grave y diarrea tras la administración de irinotecán. Este riesgo aumenta con el nivel de dosis de irinotecán.

Aunque no se ha establecido una reducción precisa de la dosis en la dosis inicial, se debe considerar una dosis inicial reducida de irinotecán para pacientes que son metabolizadores lentos de UGT1A1, especialmente pacientes a los que se les administran dosis $> 180 \text{ mg/m}^2$ o pacientes frágiles. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables para las recomendaciones de dosis en esta población de pacientes. Las dosis posteriores pueden aumentarse en función de la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

La genotipificación de UGT1A1 se puede utilizar para identificar a los pacientes con mayor riesgo de neutropenia y diarrea graves; sin embargo, la utilidad clínica de la genotipificación previa al tratamiento es incierta, ya que el polimorfismo de UGT1A1 no explica toda la toxicidad observada en el tratamiento con irinotecán (ver sección 5.2).

Náuseas y vómitos

Es recomendable iniciar un tratamiento profiláctico con antieméticos antes de cada ciclo de tratamiento con irinotecán. Se han notificado con frecuencia casos de náuseas y vómitos. Los pacientes con vómitos asociados a la diarrea tardía deben ser ingresados en el hospital lo antes posible para recibir un tratamiento adecuado.

Síndrome colinérgico agudo

Si se presenta un síndrome colinérgico agudo (definido como diarrea temprana y diversos síntomas como sudoración, cólicos, lagrimeo, miosis y salivación), debe administrarse sulfato de atropina (0,25 mg por vía subcutánea) a menos que esté contraindicado clínicamente (Ver sección 4.8).

Se cree que estos síntomas, que se pueden observar durante o poco después de la perfusión de irinotecán, están relacionados con la actividad anticolinesterasa del irinotecán inalterado y se espera que ocurran más frecuentemente con las dosis más altas de irinotecán.

Deben tomarse precauciones especiales en personas con asma. En pacientes que han experimentado un síndrome colinérgico agudo y grave, se recomienda el empleo de sulfato de atropina con dosis posteriores de irinotecán.

Trastornos respiratorios

Es infrecuente la aparición de enfermedad pulmonar intersticial en forma de infiltraciones pulmonares durante el tratamiento con irinotecán. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser mortal. Los factores de riesgo posiblemente asociados a la aparición de neumopatía intersticial son el uso de medicamentos neumotóxicos, la radioterapia y los factores estimuladores de colonias. Debe realizarse un seguimiento estrecho de los pacientes con factores de riesgo de síndromes respiratorios antes del tratamiento con irinotecán y durante el mismo.

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 produce una extravasación, se recomienda lavar bien la zona y aplicar hielo.

Personas de edad avanzada

Debido a la alta frecuencia de aparición del descenso de las funciones biológicas, en concreto de la función hepática, en pacientes de edad avanzada la dosis debe ser seleccionada con precaución (Ver sección 4.2).

Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal

Los pacientes no deben ser tratados con irinotecán hasta que se haya resuelto la obstrucción intestinal (Ver sección 4.3).

Función renal

Se han observado aumentos en los niveles de creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre. Hubo casos de insuficiencia renal aguda. Generalmente estos eventos se han atribuido a complicaciones de infecciones a la deshidratación relacionada con las náuseas, vómitos o diarrea. También se han notificado casos raros de disfunción renal, debida al síndrome de lisis tumoral.

Radioterapia

Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de irinotecán. Los médicos deben tener precaución al tratar a pacientes que hayan recibido irradiación extensa previa (p. ej. > 25% de la médula ósea irradiada y 6 semanas antes del inicio del tratamiento con irinotecán). Para esta población se pueden aplicar un ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Trastornos cardíacos

Se han observado eventos isquémicos miocárdicos después del tratamiento con irinotecán, predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca o quimioterapia citotóxica previa (ver sección 4.8).

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

Trastornos vasculares

Irinotecán se ha asociado en raras ocasiones con eventos tromboembólicos (embolia pulmonar, trombosis venosa y tromboembolismo arterial) en pacientes con múltiples factores de riesgo, además de neoplasias subyacentes.

Otros

Se han dado casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia respiratoria en pacientes que han sufrido episodios de deshidratación asociada a la diarrea o los vómitos o a la sepsis.

Las mujeres en edad fértil y los hombres tienen que usar anticonceptivos eficaces durante y hasta 1 mes y 3 meses después del tratamiento, respectivamente.

Deben tomarse medidas anticonceptivas durante la administración del tratamiento y durante un mínimo de tres meses después del mismo.

La administración simultánea de irinotecán con un potente inhibidor de la CYP3A4 (p. ej. rimfapicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, apalutamida) puede alterar el metabolismo de irinotecán y, por lo tanto, debe evitarse (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene 45 mg de sorbitol en cada ml de concentrado. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario. Antes de recibir este medicamento, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de IHF.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Usos concomitantes contraindicados (ver sección 4.3)

- **Hipérico (Hierba de San Juan):** Reducción en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo del irinotecán, el SN-38. En un estudio farmacocinético de dimensiones reducidas (n = 5), en el que irinotecán 350 mg/m² se coadministró con hipérico (*Hypericum perforatum*) 900 mg, se observó una reducción del 42% en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo del irinotecán, el SN-38. En consecuencia, el hipérico no debe ser administrado con irinotecán.
- **Vacunas de virus atenuados (por ejemplo, vacuna anti-tuberculosa):** Riesgo de enfermedad sistémica y potencialmente mortal. El uso concomitante está contraindicado durante el tratamiento con irinotecán y durante los siguientes 6 meses tras la finalización de la quimioterapia. Las vacunas de microorganismos muertos o inactivadas pueden administrarse; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede verse reducida.

Usos concomitantes no recomendados (ver sección 4.4)

La administración concomitante de irinotecán con inhibidores o inductores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede alterar el metabolismo del irinotecán y debe evitarse (ver sección 4.4).

Medicamentos, que son fuertes inductores de CYP3A4 y/o UGT1A1 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o apalutamida):

Riesgo de menor exposición al irinotecán, el SN-38 y el glucurónido del SN-38 y reducción de los efectos farmacodinámicos. En diversos estudios se ha demostrado que la administración concomitante de medicamentos anticonvulsivos inductores de la CYP3A4 provoca una reducción a la exposición de irinotecán, el SN-38 y el glucurónido del SN-38 y reducción de los efectos farmacodinámicos.

Los efectos de dichos medicamentos anticonvulsivos se reflejaron en una reducción del AUC del SN-38 y del SN-38G en un 50% o más. Además de la inducción de las enzimas CYP3A4, la intensificación de la glucuronidación y de la excreción biliar pueden desempeñar un papel importante en la reducción de la exposición al irinotecán y a sus metabolitos. Adicionalmente con fenitoína: Riesgo de exacerbación de las convulsiones por medicamentos citotóxicos debido a la reducción de la absorción digestiva de fenitoína.

Inhibidores fuertes del CYP3A4: (pej. Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, eritromicina, telitromicina):

En un estudio se demostró que la coadministración de ketoconazol provocó una reducción del AUC de la PCA del 87% y en un aumento del AUC del SN-38 del 109% en comparación con el irinotecán administrado en solitario.

Inhibidores de UGT1A1: (pej: atazanavir, ketoconazol, regorafenib)

Riesgo de incrementar la exposición sistémica a SN-38, el metabolito activo de irinotecán. Los médicos deben tener esto en cuenta si la combinación es inevitable.

Otros inhibidores del CYP3A4: (pej. Crizotinib, idelalisib)

Riesgo de incrementar la toxicidad a irinotecán, debido a una disminución del metabolismo del irinotecán por crizotinib o idelalisib.

Precauciones de uso

Antagonistas de la Vitamina K: Riesgo incrementado de hemorragia y de episodios trombóticos en enfermedades tumorales. Si los antagonistas de la vitamina K están indicados, es preciso aumentar la

frecuencia de la supervisión del índice internacional normalizado (INR, International Normalised Ratio).

Usos concomitantes a tener en cuenta:

- **Inmunosupresores:** (p.ej. ciclosporina, tacrolimus): inmunosupresión excesiva con riesgo de proliferación linfocitaria.
- **Bloqueantes neuromusculares.** No se puede descartar la interacción entre irinotecán y los bloqueantes neuromusculares. Ya que irinotecán presenta actividad anticolinérgica, los medicamentos con este tipo de actividad pueden prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y el bloqueo neuromuscular de los fármacos no despolarizantes pueden verse antagonizados

Otras combinaciones

5-fluorouracilo/ácido folínico: La coadministración de 5-fluorouracilo/ácido folínico en una pauta combinada no altera la farmacocinética del irinotecán.

Bevacizumab: Los resultados de un ensayo dedicado de interacción fármaco-fármaco no demostraron ningún efecto significativo del bevacizumab sobre la farmacocinética de la irinotecan y su metabolito activo SN-38. Sin embargo, esto no excluye ningún aumento de toxicidades debido a sus propiedades farmacológicas.

Cetuximab: no hay evidencia de que el perfil de seguridad de irinotecan esté influenciado por cetuximab o viceversa.

Agentes antineoplásicos (incluida la flucitosina como profármaco del 5-fluorouracilo).

Las reacciones adversas de irinotecan, como la mielosupresión, pueden verse agravadas por otros agentes antineoplásicos con un perfil similar de reacciones adversas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Contracepción en hombre y mujeres

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 el uso del irinotecán en mujeres embarazadas.

Irinotecán ha demostrado ser embriotóxico, fetotóxico y teratógeno en animales. En consecuencia, sobre la base de los resultados de los estudios en animales y el mecanismo de acción de irinotecán, no se debe utilizar irinotecán durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia

En ratas en período de lactancia se detectó la presencia de ¹⁴C-irinotecán en la leche. Se desconoce si irinotecán se excreta en la leche materna. Por consiguiente, debido a las posibles reacciones adversas en lactantes, debería suspenderse la lactancia durante el período de tratamiento con irinotecán (Ver sección 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

Irinotecán tiene una influencia moderada en la capacidad para conducir y usar maquinaria. Debe avisarse a los pacientes de la posibilidad de que se presenten mareos o alteraciones visuales que pueden tener lugar 24 horas después de la administración de irinotecán, y es necesario recomendarles que no conduzcan ni manejen ningún tipo de maquinaria si se presentan estos síntomas.

4.8. Reacciones adversas

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se recolectaron y analizaron exhaustivamente los datos de reacciones adversas de estudios clínicos en cáncer colorrectal metastásico; las frecuencias se presentan a continuación. Se espera que las reacciones adversas para otras indicaciones, sean similares a los observados para la terapia del cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas limitantes de dosis más frecuentes de irinotecán ($\geq 1 / 10$), fueron diarrea tardía (que se producen 24 horas después de la administración) y trastornos hematológicos como neutropenia, anemia y trombocitopenia.

La neutropenia es un efecto tóxico limitante de la dosis. La neutropenia fue reversible y no acumulativa; la mediana de días hasta el nadir fue de 8 días ya sea en monoterapia o en terapia combinada.

Muy frecuentemente se observó síndrome colinérgico agudo grave transitorio.

Los principales síntomas se definieron como diarrea temprana y otros síntomas tales como dolor abdominal, sudoración, meiosis y aumento de la salivación que se producen 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 posible o probablemente relacionadas con la administración de irinotecán en 765 pacientes con la dosis recomendada de 350 mg/m^2 en monoterapia. Dentro de cada grupo de frecuencia, 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 $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), y muy raras ($< 1/10.000$).

Reacciones adversas notificadas con irinotecán en monoterapia (350 mg/m^2 cada 3 semanas)		
Sistema de 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 (ALT y AST)
	Frecuente	Aumento de la bilirrubina plasmática
	Frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (monoterapia)

Se observó diarrea grave en el 20% de los pacientes que siguen las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 14% tiene diarrea intensa. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas 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^3) en el 22,6% de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 18% tenían un recuento de neutrófilos por debajo de 1.000 células / mm^3 incluyendo 7,6% con un recuento de neutrófilos <500 células / mm^3 .

La recuperación total se alcanza generalmente en el día 22.

Neutropenia febril se informó en el 6,2% de los pacientes y en el 1,7% de los ciclos. Hubo infección 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 resultaron en muerte en 2 casos.

Anemia se informó en aproximadamente 58,7% de los pacientes (8% con hemoglobina <8 g/dl y 0,9% con hemoglobina <6,5 g / dl).

Trombocitopenia (<100.000 células / mm³) se observó en el 7,4% de los pacientes y el 1,8% de los ciclos con un 0,9% con recuento de plaquetas \leq 50.000 células / mm³ y el 0,2% de los ciclos.

Casi todos los pacientes mostraron una recuperación en el día 22.

Síndrome colinérgico agudo

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

La **astenia** fue grave en menos de 10% de los pacientes tratados en monoterapia. No se ha establecido claramente una relación causal con irinotecán. Se observó aparición de pirexia en ausencia de infección y sin neutropenia grave concomitante, en el 12% de los pacientes tratados en monoterapia.

Pruebas de laboratorio

Se observaron aumentos de leves a moderados y transitorios 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 elevaciones de leves a moderadas y transitorios de los niveles séricos de creatinina en el 7,3% de los pacientes.

TERAPIA COMBINADA

Las reacciones adversas que se detallan en esta sección se refieren al irinotecán.

No hay evidencia de que el perfil de seguridad de irinotecán está influenciado por cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales notificadas fueron las esperadas con cetuximab (como dermatitis acneiforme 88%). Para más información sobre las reacciones adversas de irinotecán en combinación con cetuximab, ver también la respectiva ficha técnica.

Las reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán, además de los observados con capecitabina en monoterapia u observadas con mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia incluyen: *reacciones adversas muy frecuentes de todos los grados*: trombosis / embolia; *reacciones adversas frecuentes de todos los grados*: hipersensibilidad, isquemia / infarto de miocardio; *reacciones adversas frecuentes de Grado 3 y 4*: neutropenia febril. Para la información completa sobre las reacciones adversas de capecitabina, consultar la ficha técnica de capecitabina.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán y bevacizumab, además de los observados en la monoterapia con capecitabina u observados con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia incluyen: *reacciones adversas frecuentes de Grado 3 y 4*: neutropenia, trombosis / embolia, hipertensión e isquemia /infarto de miocardio. Para obtener información completa sobre las reacciones adversas de capecitabina y bevacizumab, consulte las correspondientes fichas técnicas de capecitabina y bevacizumab.

Hipertensión de Grado 3 fue el principal riesgo significativo implicado con la adición de bevacizumab al bolo de irinotecán / 5-FU / FA. Además, se produjo un ligero aumento de reacciones adversas de quimioterapia de Grado 3/4 de diarrea y leucopenia con este régimen en comparación con los pacientes que recibieron un bolo de Irinotecán / 5-FU / FA solo. Para más información sobre las reacciones adversas en combinación con bevacizumab, consultar la ficha técnica de bevacizumab.

Irinotecán se ha estudiado 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 que se observó muy frecuentemente NCI de grado 3 ó 4 posible o probablemente relacionado con eventos adversos en la sangre y trastornos del sistema linfático, trastornos gastrointestinales y de la piel y del tejido subcutáneo.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de irinotecán en 145 pacientes tratados con irinotecán en terapia combinada con 5-FU / FA cada 2 semanas a la dosis recomendada de 180 mg / m².

Reacciones adversas notificadas con irinotecán en terapia combinada (180 mg/m² cada 2 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	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	Muy frecuente	Alopecia (reversible)

subcutáneo		
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 (ALT y AST)
	Muy frecuente	Aumento de la bilirrubina plasmática
	Muy frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (terapia combinada)

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

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

Se observó **estreñimiento** relacionado con irinotecán y / o loperamida en el 3,4% de los pacientes.

Se observó **neutropenia** en el 82,5% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos <500 células / mm^3) en el 9,8% de los pacientes. De los ciclos evaluables, 67,3% tuvo un recuento de neutrófilos por debajo de 1.000 células / mm^3 incluyendo 2,7% con un recuento de neutrófilos <500 células / mm^3 . La recuperación total se alcanza generalmente en 7-8 días.

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

Se produjeron infecciones 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 resultaron en muerte 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^3) en el 32,6% de los pacientes y el 21,8% de los ciclos. No se observó trombocitopenia grave (<50.000 células / mm^3).

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. La relación causal con irinotecán no se ha establecido claramente. Se produjo **pirexia sin infección** y sin neutropenia grave concomitante, en el 6,2% de los pacientes tratados en terapia combinada.

Pruebas de laboratorio

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

Se notificaron aumentos de amilasa y/o lipasa muy raramente.

Se han notificado casos raros de hipopotasemia e hiponatremia en su mayoría relacionados con diarrea y vómitos.

OTRAS REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS EN ESTUDIOS CLÍNICOS CON RÉGIMEN SEMANAL PARA IRINOTECAN

En estudios clínicos con irinotecán se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales relacionados con el fármaco: dolor, sepsis, trastornos anorrectales, infección gastrointestinal por *Candida*, hipomagnesemia, erupción cutánea, manifestaciones en la piel, trastornos de la marcha, confusión, dolor de cabeza, síncope, enrojecimiento, bradicardia, infección del tracto urinario, dolor de pecho, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, extravasación, y síndrome de lisis tumoral, trastornos cardiovasculares (angina de pecho, parada cardíaca, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, trastorno vascular periférico, trastorno vascular), y eventos tromboembólicos (trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolia periférica, embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis y muerte súbita) (ver sección 4.4).

VIGILANCIA POST-AUTORIZACIÓN

Las frecuencias de la experiencia post comercialización no son conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Término preferido
Infecciones e infestaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Colitis pseudomembranosa uno de los cuales se ha documentado bacteriológicamente (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepsis • Infecciones fúngicas • Infecciones virales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia con anticuerpos de plaquetas
Trastornos del sistema inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad • Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<ul style="list-style-type: none"> • Deshidratación (debido a diarrea y vómitos) • Hipovolemia
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos del habla generalmente transitorios, en algunos casos, el evento se atribuyó al síndrome colinérgico observado durante o poco después de la perfusión de irinotecán

	<ul style="list-style-type: none"> • Parestesia • Contracciones musculares involuntarias
Trastornos cardiacos	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión (durante o después de la perfusión) • Fallo cardiocirculatorio[‡]
Trastornos Vasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión^{‡*}
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar intersticial con infiltraciones pulmonares es poco frecuente durante el tratamiento con irinotecán; Se han notificados efectos tempranos tales como disnea (ver sección 4.4).
	<ul style="list-style-type: none"> • Disnea (ver sección 4.4) • Hipo
Trastornos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción intestinal • Íleo: se han notificado casos de íleo no precedidos de colitis • Megacolon • Hemorragia gastrointestinal • Colitis; En algunos casos, la colitis se complicó con ulceración, hemorragias, íleo o infección. • Tiflitis • Colitis isquémica • Colitis ulcerosa • Incremento sintomático o asintomático de las enzimas pancreáticas • Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares	<ul style="list-style-type: none"> • Esteatohepatitis • Esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	<ul style="list-style-type: none"> • calambres
Trastornos renales y urinarios	<p>Deterioro de la función renal e insuficiencia renal aguda generalmente en pacientes que se infectan y/o tienen depleción de volumen por toxicidades gastrointestinales graves[‡]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal[‡]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en el lugar de la perfusión
Exploraciones complementarias	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la amilasa • Aumento de la lipasa • Hipopotasemia • Hiponatremia relacionada principalmente con diarrea y vómitos • Se han notificado muy raramente aumento de las transaminasas (AST y ALT) en ausencia de metástasis hepática progresiva.
<p>*p.ej.. Neumonía <i>Pneumocystis jirovecii</i>, aspergilosis broncopulmonar, candida sistémica. [‡] p.ej.. Herpes zoster, gripe, reactivación de la hepatitis B, colitis por citomegalovirus. ^{‡*} Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia cardiocirculatoria en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o</p>	

vómitos, o sepsis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificaRAM.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se han indicado casos de sobredosis en dosis máximas de aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada, que puede llegar a ser mortal. Las reacciones adversas más significativas fueron neutropenia grave y diarrea grave.

Tratamiento

No existe ningún antídoto conocido de irinotecán. Deben aplicarse tratamientos intensivos de apoyo para evitar la deshidratación por causa de la diarrea y para tratar todo tipo de complicaciones infecciosas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citostático inhibidor de la topoisomerasa I. Código ATC: L01CE02

Mecanismo de acción

Datos experimentales

Irinotecán es un derivado semisintético de la camptotecina. Es un fármaco antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la ADN-topoisomerasa I. Se metaboliza mediante la carboxilesterasa en la mayoría de los tejidos, convirtiéndose en SN-38, que mostró ser más activo que el irinotecán en la topoisomerasa I purificada, y más citotóxico que el irinotecán contra diversas líneas celulares tumorales murinas y humanas. La inhibición de la ADN-topoisomerasa I por parte del irinotecán o el SN-38 provoca lesiones monocatenarias en el ADN que bloquean la horquilla de replicación y que son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica resultó depender del tiempo y fue específica de la fase S.

In vitro, no se demostró que irinotecán y SN-38 fuesen reconocidos significativamente por la P-glicoproteína MDR, y que presenta actividades citotóxicas contra líneas celulares resistentes a la doxorubicina y la vinblastina.

Además, irinotecán presenta una actividad antineoplásica *in vivo* frente a modelos tumorales murinos (adenocarcinoma pancreático ductal P03, adenocarcinoma MA16/C de la mama, adenocarcinomas colónicos C38 y C51) y frente a xenoinjertos humanos (adenocarcinoma colónico Co-4, adenocarcinoma Mx-1 de la mama, adenocarcinomas gástricos ST-15 y SC-16). Irinotecán también presenta actividad contra tumores que expresan la P-glicoproteína MDR (leucemia P388 resistente a la vincristina y la doxorubicina).

Además de la actividad antitumoral de irinotecán, el efecto farmacológico más relevante del irinotecán es la inhibición de la acetilcolinesterasa.

Datos clínicos

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

Como tratamiento en combinación con ácido folínico y 5-fluoracilo

Se llevó a cabo un estudio en 385 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no había sido tratados previamente bien con una pauta posológica de administración cada dos semanas (Ver la sección 4.2) o con pautas posológicas semanales. En la pauta de administración cada dos semanas, en el día 1, a la administración de irinotecán en dosis de 180 mg/m² una vez cada dos semanas le sigue una infusión de ácido folínico (200 mg/m² en una infusión intravenosa de dos horas de duración) y de 5-fluorouracilo (400 mg/m² en bolo intravenoso, seguido de 600 mg/m² en infusión intravenosa de 22 horas de duración). En el día 2, se administran ácido folínico y 5-fluorouracilo en las mismas dosis y con la misma posología. En la pauta semanal, la administración de irinotecán en dosis de 80 mg/m² se realiza antes de llevar a cabo una infusión de ácido folínico (500 mg/m² en infusión intravenosa de 2 horas de duración) y después se administra 5-fluorouracilo (2300 mg/m² en infusión intravenosa de 24 horas de duración) durante 6 semanas.

En el tratamiento en combinación con las dos pautas posológicas descritas anteriormente, la eficacia de irinotecán se evaluó en 198 pacientes tratados:

	Pautas combinadas (n=198)		Pauta semanal (n=50)		Pauta cada dos semanas (n=148)	
	Irinotecán + 5 FU/AF	5 FU/AF	Irinotecán + 5 FU/AF	5 FU/AF	Irinotecán + 5 FU/AF	5 FU/AF
Tasa de respuesta (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Valor 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
Valor p	p<0,001		NS		p=0,001	
Mediana de la duración de la respuesta	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Valor p	NS		p=0,043		NS	
Mediana de la duración de la respuesta y estabilización (meses)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Valor 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
Valor p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediana de supervivencia (meses)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valor p	p=0,028		NS		p=0,041	

5-FU: 5-fluorouracilo

AF: ácido folínico

NS: no significativo

*: Análisis de población por protocolo.

Con la posología semanal, la frecuencia de la diarrea grave fue del 44,4% en los pacientes tratados por irinotecán en combinación con 5-FU/AF y del 25,6% en pacientes tratados con 5-FU/AF en monoterapia. La incidencia de la neutropenia grave (número de neutrófilos <500 células/mm³) fue del 5,8% en pacientes tratados con irinotecán en combinación con 5-FU/AF y del 2,4% en pacientes tratados con 5-FU/AF en monoterapia.

Además, la mediana del tiempo hasta el deterioro del estado funcional fue significativamente mayor en el grupo de combinación con irinotecán que en el grupo de 5-FU/FA en monoterapia ($p = 0,046$).

La calidad de vida se evaluó en este estudio en fase III mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30. El tiempo hasta el deterioro definitivo tuvo lugar más tarde y de forma constante en los grupos de irinotecán. La evolución del Estado general de salud/Calidad de vida fue ligeramente mejor en el grupo de irinotecán en combinación, si bien no fue significativa, demostrándose que la eficacia de irinotecán en combinación se pudo alcanzar sin que la calidad de vida se viese afectada.

En terapia combinada con bevacizumab

Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado para evaluar bevacizumab en combinación con Irinotecán/5FU/FA como tratamiento de primera línea para el carcinoma metastásico de colon o recto (Estudio AVF2107g). La incorporación de bevacizumab a la combinación de Irinotecán/5FU/FA dio como resultado un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global. El beneficio clínico, medido por la supervivencia global, se evidenció en todos los subgrupos de pacientes pre-especificados, incluyendo los definidos por edad, sexo, estado general, localización del tumor primario, número de órganos involucrados y duración de la metástasis. Ver también la ficha técnica de bevacizumab. La eficacia de los resultados del estudio AVF2107g se resume en la tabla siguiente.

	AVF2107g	
	Brazo1 Irinotecán /5FU/FA+ Placebo	Barzo2 Irinotecán /5FU/FA+ Avastin^a
Número de pacientes	411	402
Supervivencia global		

<i>Mediana del tiempo (meses)</i>	15,6	20,3
<i>Intervalo de confianza 95%</i>	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
<i>Razón de riesgo^b</i>		0,660
<i>Valor p</i>		0,00004
Supervivencia libre de progresión		
<i>Mediana del tiempo (meses)</i>	6,2	10,6
<i>Razón de riesgo</i>		0,54
<i>Valor p</i>		< 0,0001
Tasa de respuesta total		
<i>Tasa (%)</i>	34,8	44,8
<i>IC 95%</i>	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
<i>Valor p</i>		0,0036
Duración de la respuesta		
<i>Mediana del tiempo (meses)</i>	7,1	10,4
<i>Percentil 25–75 (meses)</i>	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg cada 2 semanas.

^bRelativo al grupo control.

En terapia combinada con cetuximab

EMR 62 202-013: En este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, se comparó la combinación de cetuximab e irinotecán más la perfusión de 5-fluoracilo/ácido folínico (5-FU/FA) (599 pacientes) frente a misma quimioterapia sola (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores KRAS no mutado de la población de pacientes evaluables en cuanto al estado del gen Kras fue del 64%.

Los datos de eficacia generados en este estudio se resumen en la tabla siguiente:

Variable/estadística.	Población General		Población KRAS no mutado.	
	Cetuximab más FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab más 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)
Valor de p	0,0038		0,0025	
PFS				
Razón de riesgo (IC 95%)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
Valor de p	0,0479		0,0167	

IC =intervalo de confianza, FOLFIRI =Irinotecán más perfusión de 5-FU/FA, ORR = tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), PFS = tiempo de supervivencia libre de progresión.

En terapia combinada con capecitabina

Los datos de un ensayo fase III (CAIRO) controlado y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a una dosis inicial de 1000 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron ochocientos veinte (820) pacientes para recibir bien tratamiento secuencial (n=410) o bien tratamiento de combinación (n=410).

El tratamiento secuencial consistía en tratamiento en primera línea con capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecán (350 mg/m² en el día 1), y tratamiento combinado en tercera línea de capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1). El tratamiento de combinación consistió en tratamiento de primera línea con capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) combinado con irinotecán (250 mg/m² en el día 1) (XELIRI) y en segunda línea con capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) junto con oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados a intervalos de 3 semanas. En el tratamiento en primera línea la mediana de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC del 95% 5,1 - 6,2 meses) con capecitabina en monoterapia y de 7,8 meses (IC del 95%, 7,0-8,3 meses; p=0,0002) con XELIRI.

Los datos procedentes de un análisis intermedio en un ensayo fase II (AIO KRK 0604) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a la dosis inicial de 800 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron ciento quince (115) pacientes para recibir tratamiento con capecitabina en combinación con irinotecán (XELIRI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m² en perfusión durante 30 minutos, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión durante 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con capecitabina en combinación con oxaliplatino más bevacizumab: capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un periodo de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² en perfusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). La supervivencia libre de progresión a los 6 meses en la población por intención de tratar fue de un 80% (XELIRI más bevacizumab) frente a un 74% (XELOX más bevacizumab). La tasa de respuesta global (respuesta total más respuesta parcial) fue de un 45% (XELOX más bevacizumab) frente a un 47% (XELIRI más bevacizumab).

En monoterapia para el tratamiento de segunda línea para el cáncer colorrectal metastásico:

Estudios de fase clínica II/III se llevaron a cabo en más de 980 pacientes con dosis cada tres semanas, en los que había fracasado un régimen previo de 5-FU. La eficacia de irinotecán se evaluó en 765 pacientes con progresión documentada de la enfermedad con 5-FU al inicio del estudio.

	Fase III					
	Irinotecán frente a cuidados de soporte			Irinotecán frente a 5FU		
	Irinotecán n=183	Cuidados de soporte n=90	valor p	Irinotecán n=127	5FU n=129	valor p
Supervivencia libre de progression a los 6 meses (%)	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=0,0351
Mediana de supervivencia (meses)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA : No aplicable

* : Diferencia estadísticamente significativa.

En estudios fase II, se llevaron a cabo en 455 pacientes con la pauta de administración cada tres semanas, la supervivencia libre de progresión a los seis meses fue del 30% y la mediana de supervivencia fue 9 meses. La mediana de tiempo hasta progresión fue de 18 semanas.

Adicionalmente, estudios no comparativos de fase II se llevaron a cabo en 304 pacientes tratados semanalmente con dosis de 125 mg/m² administrado por perfusión intravenosa durante 90 minutos durante cuatro semanas consecutivas seguidas de dos semanas de descanso. En estos estudios, la mediana de tiempo hasta 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 dosis de inicio de 125 mg/m², comparados con los pacientes con el régimen de administración cada tres semanas.

La mediana del tiempo de aparición de la primera deposición líquida fue al día 11.

En combinación con cetuximab después del fracaso de un tratamiento que haya incluido irinotecán:

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán fue investigada en dos estudios clínicos. Recibieron el tratamiento combinado un total de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del EFGR 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 de los que recibieron el tratamiento de combinación tenían una puntuación mayor o igual a 80.

EMR 62 202-007: Estudio aleatorio que compara la combinación de cetuximab e irinotecán (218 pacientes) con cetuximab en monoterapia (111 pacientes).

IMPCL CP02-9923: Estudio de un solo grupo, abierto, que investiga la terapia combinada en 138 pacientes.

Los datos de eficacia se resumen en la tabla a continuación:

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

		n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%
Cetuximab+irinotecán									
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= intervalo de confianza, DCR= tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable durante al menos 6 semanas), ORR= tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS= tiempo de supervivencia global, PFS= supervivencia libre de progresión

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Al final de la infusión, en la dosis recomendada de 350 mg/m², las concentraciones plasmáticas máximas medias de irinotecán y del SN-38 fueron de 7,7 µg/ml y de 56 ng/ml, respectivamente, y los correspondientes valores del área bajo la curva medios (AUC) fueron de 34 µg.h/ml y de 451 ng.h/ml, respectivamente. En general, se observó una gran variabilidad interpersonal en los parámetros farmacocinéticos del SN-38.

Distribución

En un estudio en fase I en 60 pacientes con una pauta posológica de infusión intravenosa de 30 minutos de duración en dosis de 100 mg/m² a 750 mg/m² cada tres semanas, el volumen de distribución en equilibrio dinámico (V_{ss}): 157 l/m²

In vitro, la unión a proteínas plasmáticas del irinotecán y del SN-38 fue aproximadamente del 65% y del 95%, respectivamente.

Biotransformación

Los estudios sobre el equilibrio de masa y de metabolismo con el fármaco marcado con ¹⁴C han indicado que más del 50% de una dosis administrada por vía intravenosa de irinotecán se excreta en forma de fármaco inalterado, con un 33% en las heces, principalmente por la bilis, y el 22% por la orina.

Se han identificado dos vías metabólicas, y cada una representa como mínimo el 12% de la dosis:

- Hidrólisis mediante carboxilesterasa, cuyo resultado es el metabolito SN-38, que se elimina principalmente por glucuronidación, y posteriormente por excreción biliar y renal (menos del 0,5% de la dosis de irinotecán). Probablemente, el glucurónido del SN-38 se hidroliza posteriormente en el intestino.

- Metabolización oxidativa mediante las enzimas citocromo P450 3A, que provoca la apertura del anillo piperidínico con la formación de un derivado del ácido aminopentanoico (APC) y un derivado de la amina primaria (NPC) (ver sección 4.5).

El irinotecán inalterado es la principal entidad en el plasma, seguido de APC, el glucurónido del SN-38 y el SN-38. Únicamente el SN-38 presenta una actividad citotóxica significativa.

Eliminación

En un estudio en fase I en 60 pacientes con una pauta posológica de infusión intravenosa de 30 minutos de duración en dosis de 100 mg/m² a 750 mg/m² cada tres semanas, se observó un perfil de eliminación bifásico o trifásico del irinotecán. El aclaramiento plasmático medio fue de 15 l/h/m².

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 de la fase terminal fue de 14,2 horas. Con SN-38 se halló un perfil de eliminación bifásico con una semivida de eliminación terminal media de 13,8 horas.

El aclaramiento de irinotecán se reduce en aproximadamente un 40% en pacientes con bilirrubinemia entre 1,5 y 3 veces el límite superior normal. En estos pacientes, una dosis de 200 mg/m² provoca una exposición plasmática al fármaco comparable a la observada con dosis de 350 mg/m² en pacientes con cáncer y parámetros hepáticos normales.

Linealidad/no linealidad

Se ha realizado un análisis farmacocinético poblacional de irinotecán en 148 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con diversas programaciones y en diferentes dosis en ensayos de fase II. Los parámetros farmacocinéticos estimados con un modelo de tres compartimentos fueron similares a los observados en los estudios de fase I. Todos los estudios han demostrado que el irinotecán (CPT-11) y la exposición SN-38 aumentan proporcionalmente con la dosis administrada CPT-11; su farmacocinética es independiente del número de ciclos previos y de la pauta de administración.

Relación (es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

La intensidad de las toxicidades principales observadas con irinotecán (e.g. leuconeutropenia y diarrea) se relaciona con la exposición (AUC) al medicamento y al metabolito primarios SN-38. Se observaron correlaciones significativas entre la toxicidad hematológica (disminución de glóbulos blancos y neutrófilos en nadir) o la intensidad de la diarrea y los valores de AUC de irinotecán y metabolito SN-38 en monoterapia.

Pacientes con actividad UGT1A1 reducida

La uridin difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) participa en la desactivación metabólica de SN-38, el metabolito activo del irinotecán a glucurónido inactivo de SN-38 (SN-38G). El gen UGT1A1 es muy polimórfico, lo que da como resultado capacidades metabólicas variables entre los individuos. Las variantes genéticas de UGT1A1 mejor caracterizadas son UGT1A1 *28 y UGT1A1 *6. Estas variantes y otras deficiencias congénitas en la expresión de UGT1A1 (como el síndrome de Gilbert y Crigler-Najjar) están asociadas con una actividad reducida de esta enzima.

Los pacientes que son metabolizadores lentos de UGT1A1 (por ejemplo, homocigotos para las variantes UGT1A1 * 28 o * 6) tienen un mayor riesgo de reacciones adversas graves como neutropenia y diarrea tras la administración de irinotecán, como consecuencia de la acumulación de SN-38. Según los datos de varios metanálisis, el riesgo es mayor para los pacientes que reciben dosis de irinotecán > 180 mg / m² (ver sección 4.4).

Para identificar a los pacientes con mayor riesgo de experimentar neutropenia y diarrea graves, se puede utilizar el genotipado UGT1A1. El homocigoto UGT1A1 *28 ocurre con una frecuencia del 8 al 20% en la población europea, africana, del Cercano Oriente y latina. La variante *6 está casi ausente en estas poblaciones. En la población de Asia oriental, la frecuencia de *28/ *28 es de aproximadamente 1-4%, 3-8% para *6/ *28 y 2-6% para *6/ *6. En la población de Asia central y meridional, la frecuencia de *28/ *28 es de alrededor del 17%, el 4% para *6/ *28 y el 0,2% para *6/ *6.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

No obstante, se ha demostrado que carecen completamente de potencial mutágeno en la prueba de Ames.

En ratas tratadas una vez por semana durante 13 semanas con la dosis máxima de 150 mg/m² (menor que la mitad de la dosis humana recomendada), no se notificaron tumores relacionados con el tratamiento 91 semanas después del final del tratamiento.

Se han realizado estudios de toxicidad con dosis única y dosis repetidas en ratones, ratas y perros. Los efectos tóxicos principales fueron observados en los sistemas hematopoyético y linfático. En perros, se observó diarrea tardía asociada a atrofia y necrosis focal de la mucosa intestinal. También se observó alopecia en los estudios con perros.

La gravedad de estos efectos estaba relacionada con la dosis y era reversible.

Reproducción

Irinotecán fue teratógeno 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 (E420)

Ácido láctico

Agua para preparaciones inyectables

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2. Incompatibilidades

No se conocen.

Este medicamento no debe mezclarse con otras especialidades farmacéuticas, excepto con las mencionadas en el apartado 6.6.

6.3. Periodo de validez

La vida útil de los viales cerrados es de 2 años.

Después de la dilución:

Se ha comprobado la estabilidad química y física del producto durante el período de uso; por 24 horas a menos de 25 °C y por 48 horas entre 2 °C y 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debería utilizarse inmediatamente. De no ser así, el tiempo y las condiciones de almacenamiento del producto en uso antes de su administración serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberá superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar el vial en el estuche para protegerlo de la luz. No congelar.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Irinotecán Kabi 40 mg/2 ml y 100 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión EFG: Viales tubulares de vidrio ámbar de tipo I cerrados con tapones elastoméricos grises sellados con sellos flip-off de aluminio de 20 mm.

Irinotecán Kabi 300 mg/15 ml concentrado para solución para perfusión EFG: Viales tubulares de vidrio ámbar de tipo I cerrados con tapones elastoméricos grises sellados con sellos flip-off de aluminio de 20 mm.

Irinotecán Kabi 500 mg/25 ml concentrado para solución para perfusión EFG: Viales tubulares de vidrio ámbar de tipo I cerrados con tapones elastoméricos grises sellados con sellos flip-off de aluminio de 20 mm.

Irinotecán Kabi 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG está disponible en las presentaciones de 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/15 ml y 500 mg/25 ml en estuches que contienen un solo vial, con/sin envase transparente de plástico.

Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación

Al igual que otros agentes antineoplásicos, el irinotecán debe manejarse con precaución. Se requiere el uso de gafas de seguridad, máscara y guantes. La dilución debe llevarse a cabo en condiciones asépticas por personal capacitado y en un área clasificada. Se deben tomar precauciones para evitar el contacto con la piel y las mucosas.

Si la solución o la perfusión de irinotecán hidrocloreuro llega a entrar en contacto con la piel, es necesario lavarse inmediatamente y a conciencia con agua y jabón. Si la solución o perfusión de irinotecán llega a entrar en contacto con las membranas mucosas, lávese inmediatamente con agua.

Preparación para la administración por perfusión intravenosa

Al igual que cualquier otro fármaco inyectable, LA SOLUCIÓN DE IRINOTECÁN DEBE PREPARARSE DE FORMA ASÉPTICA (ver sección 6.3).

Instrucciones para la dilución

Irinotecán concentrado para solución para perfusión está desarrollado para ser utilizado en infusiones intravenosas previa dilución del mismo en los diluyentes adecuados, ya sean una solución de cloruro de sodio 0,9% o de glucosa 5% para infusión. Con una jeringa graduada retire del vial, en forma aséptica, la cantidad necesaria de irinotecán concentrado para solución e inyéctelo en una bolsa o botella para infusión de 250 ml. La infusión debe mezclarse cuidadosamente por rotación manual.

La solución final es transparente, de incolora a ligeramente amarilla y libre de partículas.

Si se observa cualquier tipo de precipitado ya sea en el vial o luego de la dilución, el producto debe ser descartado según los procedimientos estándar para agentes citotóxicos.

Instrucciones de seguridad para la preparación de Irinotecán solución para perfusión.

1. La preparación debe realizarse en una cabina de seguridad utilizando guantes e indumentaria de protección. En caso de no contar con una cabina de seguridad deben utilizarse gafas de seguridad y barbijo.
2. Los recipientes abiertos, como por ejemplo los viales, las botellas para infusión y cánulas usadas, jeringas, catéteres, tubos y residuos del citostático, deben considerarse como residuos peligrosos y deben ser desechados de acuerdo con las disposiciones locales para el manejo de RESIDUOS PELIGROSOS.
3. En caso de derrames siga las instrucciones a continuación:
 - Utilice indumentaria de protección personal.
 - Los vidrios rotos deben ser recogidos y colocados en los contenedores para RESIDUOS PATOGENICOS.
 - Deben enjuagarse las superficies contaminadas con abundante de agua.
 - Luego de enjuagar las superficies, éstas deben limpiarse cuidadosamente con un paño el cual deberá eliminarse como RESIDUO PELIGROSO
4. En caso de que el irinotecán entre en contacto con la piel, coloque el área bajo un chorro de agua durante algún tiempo y luego lávela con agua y jabón. De existir contacto con las mucosas, lave minuciosamente el área comprometida con agua. Si siente algún tipo de molestia, consulte a un médico.
5. Si se produce contacto del irinotecán con los ojos, lávelos minuciosamente con grandes cantidades de agua. Póngase en contacto inmediatamente con un oftalmólogo.

Eliminación

Todos los materiales que hayan sido utilizados para la preparación, administración o que de algún modo hayan entrado en contacto con el irinotecán deben ser eliminados de acuerdo a las normativas estándar del hospital para la manipulación de compuestos citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi España SAU
Marina 16-18
08005 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.886

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

Mayo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022