

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Un ml de concentrado contiene 20 mg de hidroclicloruro de irinotecán trihidratado, equivalente a 17,33 mg de irinotecán.

Cada vial de 2 ml contiene 40 mg de Irinotecán hidroclicloruro thihidrato (40 mg/2 ml)

Cada vial de 5 ml contiene 100 mg de Irinotecán hidroclicloruro thihidrato (100 mg/5 ml)

Cada vial de 15 ml contiene 300 mg de Irinotecán hidroclicloruro thihidrato (300 mg/15 ml)

Cada vial de 25 ml contiene 500 mg de Irinotecán hidroclicloruro thihidrato (500 mg/25 ml)

Excipiente(s) 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 pálido, prácticamente libre de partículas. pH dentro del rango 3 a 3,8, aproximadamente i osmolalidad dentro del rango 270 a 330 mOsmol/kg, aproximadamente.

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 enfermedad metastásica o después del fracaso de 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 de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o de recto.

4.2. Posología y forma de administración

Este medicamento está indicado para adultos. Después de la dilución, Irinotecán concentrado para solución para perfusión debe administrarse en una vena periférica o central.

Dosis recomendada:

En monoterapia (para pacientes previamente tratados):

La dosis recomendada de irinotecán, es de 350 mg/m² administrados mediante perfusión intravenosa, durante un periodo de 30 a 90 minutos cada tres semanas (ver a continuación “Forma de administración” y secciones 4.4 y 6.6).

En terapia combinada (para pacientes no tratados previamente):

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

- Irinotecán y 5FU/AF cada 2 semanas.

La dosis recomendada de irinotecán es de 180 mg/m², administrados mediante perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un periodo de 30 a 90 minutos, seguido de una perfusión con ácido folínico y 5-fluorouracilo.

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

Normalmente, se usa la misma dosis de irinotecán que la administrada en los últimos ciclos del régimen anterior que lo contenía. Irinotecán no debe administrarse antes de que haya transcurrido una hora desde la finalización de la perfusión de cetuximab.

Para la posología y forma de administración de bevacizumab, ver la ficha técnica de bevacizumab.

Para la posología y forma de administración de combinación con capecitabina, ver sección 5.1. y las secciones correspondientes en la ficha técnica de capecitabina.

Ajustes de la dosis

Irinotecán se debe administrar después de una recuperación adecuada de todos los acontecimientos adversos a 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.

Si procede, al comienzo de la siguiente perfusión, la dosis de irinotecán y 5FU, debe reducirse de acuerdo con el peor grado de acontecimiento adverso observado en la perfusión previa. El tratamiento debe retrasarse 1-2 semanas hasta que exista una recuperación completa de estos efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Debe aplicarse una reducción del 15 al 20% en la dosis de irinotecán y/o 5FU, en caso de:

- 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).

Las recomendaciones para la modificación de la dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con irinotecán se deben seguir conforme a la ficha técnica de ese medicamento.

Consultar la ficha técnica de bevacizumab para las modificaciones de dosis de bevacizumab cuando se administra en combinación con Irinotecán /5FU/AF.

En combinación con capecitabina, para pacientes de 65 años o más, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² dos veces al día, según la ficha técnica de capecitabina. Consulte también las recomendaciones para las modificaciones de dosis en régimen de combinación que figuran 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 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 un nivel de bilirrubina hasta 1,5 veces el límite superior del rango normal, la dosis recomendada de irinotecán es de 350 mg/m²
- En pacientes con un nivel de bilirrubina de entre 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal, la dosis recomendada de irinotecán es de 200 mg/m²
- Pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el límite superior del rango normal, no deben ser tratados con Irinotecán (ver sección 4.3 y sección 4.4).

No existen datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática tratados con irinotecán en terapia combinada.

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 pacientes (ver sección 4.4 y sección 5.2).

Personas de edad avanzada: No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en personas de edad avanzada. Sin embargo, se debe elegir con precaución la dosis en este grupo de población, debido a que con mayor frecuencia presentan una disminución de las funciones biológicas. Este grupo de población necesitará una vigilancia más intensiva (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Irinotecán no se debe utilizar en niños.

Forma de administración

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

Este medicamento es citotóxico, para la información sobre la dilución y especiales precauciones de eliminación y otras manipulaciones, ver la sección 6.6.

Irinotecán no debe administrarse como bolo intravenoso o perfusión intravenosa con una duración inferior a 30 minutos y superior a 90 minutos.

4.3. Contraindicaciones

- Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal (ver sección 4.4)
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a hidrocloruro de irinotecán trihidratado 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. > 2.
- Uso concomitante con Hierba de San Juan (ver sección 4.5).

Para contraindicaciones adicionales de cetuximab o bevacizumab, ver la ficha técnica de estos medicamentos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso de este medicamento debe restringirse a servicios especializados en la administración de quimioterapia 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 sólo se prescribirá en los siguientes casos tras haber analizado el beneficio esperado frente a los posibles riesgos terapéuticos:

- en pacientes que presentan un factor de riesgo, en especial aquellos con un estado funcional 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 en monoterapia, se prescribe en régimen de administración cada 3 semanas. Sin embargo, puede considerarse la pauta semanal (ver sección 5.1) en pacientes que pudieran necesitar un mayor seguimiento o en aquellos que presenten un particular riesgo de neutropenia grave.

Diarrea tardía

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de diarrea tardía, es decir, diarrea que puede aparecer más de 24 horas después 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 cinco días después de la perfusión de irinotecán. Estos pacientes deben informar rápidamente a su médico de la aparición de la diarrea y comenzar el tratamiento adecuado inmediatamente.

Los pacientes con un riesgo superior de diarrea son aquellos que han sido previamente tratados con radioterapia abdominal/ pélvica, los pacientes con hiperleucocitosis basal, los pacientes con estado funcional ≥ 2 y en mujeres. Si no es tratada de forma adecuada, la diarrea puede ser mortal, 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 iniciarse inmediatamente un tratamiento antidiarreico adecuado. El tratamiento antidiarreico se prescribirá en el departamento en el que se haya administrado irinotecán. 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 a su médico o al hospital donde se le haya suministrado irinotecán de la aparición de dicha diarrea.

El tratamiento antidiarreico actualmente recomendado consiste en dosis elevadas de loperamida (una toma inicial de 4 mg, seguida por 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.

Además del tratamiento antidiarreico, si la diarrea está asociada a neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro.

Además del tratamiento antibiótico, se recomienda la hospitalización para el tratamiento de la diarrea en los siguientes casos:

- Diarrea asociada con 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 anteriores.

Si los pacientes han presentado una diarrea grave, se recomienda una reducción de la dosis para los siguientes ciclos (ver sección 4.2).

Hematología

En estudios clínicos, la frecuencia de grado 3 y 4 del NCI CTC de neutropenia ha sido significativamente mayor en los pacientes que recibieron irradiación abdominal / pélvica previa que en los que no habían recibido tal irradiación. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina total en suero de 1,0 mg/dL o superiores también tuvieron una significativa mayor probabilidad de experimentar el primer ciclo de grado 3 o 4 de neutropenia que aquellos con niveles de bilirrubina menores de 1,0 mg/dL.

Durante el tratamiento con irinotecán, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos completos. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de neutropenia y de la importancia de la aparición de fiebre. La neutropenia febril (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ y recuento de neutrófilos ≤ 1.000 células/mm³) debe ser urgentemente tratada en un hospital con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa.

En pacientes con acontecimientos adversos graves de tipo hematológico, 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 pacientes con diarrea grave, se debe realizar un recuento completo de las células sanguíneas.

-Insuficiencia hepática

Antes del inicio del tratamiento y antes de cada ciclo, debe realizarse un control de la función hepática.

Se debe realizar una monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos en pacientes con niveles de bilirrubina entre 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal, ya que estos pacientes tienen un aclaramiento reducido de irinotecán (ver sección 5.2) y, por tanto, un riesgo incrementado de hematotoxicidad. Irinotecán no debe emplearse en pacientes que presenten un valor de bilirrubina de más de 3 veces el límite superior del rango normal (ver sección 4.3).

Náuseas y vómitos

Antes de cada tratamiento con Irinotecán Accord, se recomienda el tratamiento profiláctico con antieméticos. Se han notificado con frecuencia casos de náuseas y vómitos. Los pacientes con vómitos asociados a diarrea tardía deberán ser hospitalizados tan pronto como sea posible para su tratamiento.

Síndrome colinérgico agudo

En caso de síndrome colinérgico agudo (diarrea precoz y ciertos síntomas como sudoración, calambres abdominales, lagrimeo, miosis y salivación), conviene administrar sulfato de atropina (0,25 mg por vía subcutánea) a menos que esté contraindicado clínicamente (ver sección 4.8).

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

Debe tenerse precaución en pacientes con asma. Si el paciente experimenta un síndrome colinérgico grave y agudo, se recomienda la administración profiláctica de sulfato de atropina en las siguientes dosis de irinotecán.

Trastornos respiratorios

Es poco frecuente la aparición de enfermedad pulmonar intersticial en forma de infiltrados pulmonares durante el tratamiento con irinotecán. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser mortal. Los factores de riesgo posiblemente asociados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen el uso de medicamentos neumotóxicos, radioterapia y de factores estimulantes del crecimiento de colonias. Los pacientes expuestos a los factores de riesgo se deberán vigilar estrechamente por si aparecen síntomas respiratorios, antes y durante el tratamiento con irinotecán.

Extravasación

Aunque irinotecán no es un vesicante conocido, se debe tener cuidado para evitar la extravasación y la zona de infusión debe ser vigilada para detectar signos de inflamación. En caso de extravasación, se recomienda la irrigación de la zona y la aplicación de hielo.

Personas de edad avanzada

El tratamiento con irinotecán debe administrarse con precaución en este tipo de pacientes, debido a que con mayor frecuencia presentan una disminución de las funciones biológicas, en particular la función hepática (ver sección 4.2).

Enfermedad inflamatoria crónica del intestino y/o pacientes con obstrucción intestinal

Los pacientes no deben ser tratados con irinotecán hasta la resolución de la obstrucción intestinal (ver sección 4.3).

Función renal

Se han observado aumentos de la creatinina sérica o del nitrógeno uréico en sangre. Se han dado casos de insuficiencia renal aguda. Estos acontecimientos adversos generalmente se han atribuido a las complicaciones de la infección o a la deshidratación relacionada con náuseas, vómitos o diarrea. También se han notificado casos raros de insuficiencia renal debida a síndrome de lisis tumoral.

Radioterapia

Los pacientes que han recibido previamente la irradiación pélvica/abdominal tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de irinotecán. Los médicos deben tener precaución en el

tratamiento de pacientes que hayan recibido irradiación extensa previa (por ejemplo, > 25% de la médula ósea irradiada y dentro de 6 semanas antes de iniciar el tratamiento con irinotecán). Un ajuste de la dosificación puede aplicarse a esta población (ver sección 4.2).

Trastornos cardíacos

Se han observado acontecimientos de isquemia miocárdica después de la terapia con irinotecán, predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, otros factores de riesgo conocidos para la enfermedad cardíaca o la quimioterapia citotóxica previa (ver sección 4.8)

En consecuencia, los pacientes con factores de riesgo conocidos deben ser estrechamente vigilados y deben tomarse medidas para tratar de minimizar los factores de riesgo modificables (por ejemplo, el tabaquismo, la hipertensión y la hiperlipidemia)

Trastornos vasculares

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

Efectos inmunosupresores / aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas, en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo irinotecán, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. La vacunación con una vacuna viva debe evitarse en pacientes que están recibiendo tratamiento con irinotecán. Las vacunas con organismos muertos o inactivadas pueden administrarse; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede verse disminuida.

Otros

Irinotecán Accord contiene sorbitol, por lo que no es adecuado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

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

Se deben tomar medidas anticonceptivas durante, y al menos hasta tres meses después, de la finalización del tratamiento (ver sección 4.6).

La administración concomitante de irinotecán con inhibidores (por ejemplo, ketoconazol) o inductores potentes (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, *Hypericum perforatum*-Hipérico, Hierba de San Juan) del CYP3A4, puede alterar el metabolismo de irinotecán, por lo que se debe evitar la administración conjunta (ver sección 4.5).

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se puede descartar la posibilidad de interacción entre irinotecán y agentes bloqueantes neuromusculares. Dado que Irinotecán Accord es un anticolinesterásico, los medicamentos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar el efecto bloqueante neuromuscular del suxametonio y antagonizar el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes.

Algunos estudios han demostrado que la administración concomitante de medicamentos anticonvulsivantes inductores del CYP3A (p.ej. carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) provoca una reducción de la exposición a irinotecán, SN-38 y SN-38 glucurónido y una reducción de efectos farmacodinámicos. Los

efectos de tales medicamentos anticonvulsivantes se reflejan en una disminución del AUC de SN-38 y SN-38G de un 50% o más. Además de la inducción de las enzimas del citocromo P450 3A, el aumento de la glucuronidación y el aumento de la excreción biliar pueden desempeñar un papel importante en la reducción de la exposición a irinotecán y sus metabolitos.

Un estudio ha mostrado que la administración conjunta de ketoconazol dió como resultado una disminución del AUC de la PCA del 87% y un aumento del AUC de SN-38 del 109% en comparación a irinotecán administrado solo.

Se deben tomar precauciones en pacientes que estén tomando concomitantemente medicamentos que inhiben (p.ej. ketoconazol) o inducen (p.ej. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) el metabolismo de medicamentos por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de irinotecán con un inhibidor /inductor de esta vía metabólica puede alterar el metabolismo de irinotecán y debe evitarse (ver sección 4.4).

En un pequeño estudio farmacocinético (n=5), en el que se administró conjuntamente irinotecán 350 mg/m² con 900 mg de Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) se observó un descenso del 42% de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de irinotecán, SN-38.

Los preparados de Hierba de San Juan descienden los niveles plasmáticos del SN-38. Consecuentemente, los preparados de Hierba de San Juan no deben administrarse con irinotecán (ver sección 4.3).

La administración concomitante de 5-fluorouracilo/ácido folínico en régimen combinado no cambia la farmacocinética de irinotecán.

La administración concomitante de sulfato de atazanavir, un inhibidor del CYP3A4 y el UGT1A1, tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica a SN-38, el metabolito activo de irinotecán. Los médicos deben tener esto en cuenta cuando se co-administran estos medicamentos.

Interacciones comunes a todos los citotóxicos:

El uso de anticoagulantes es común debido al aumento del riesgo de eventos trombóticos en las enfermedades tumorales. Si están indicados anticoagulantes antagonistas de vitamina K, se requiere una mayor frecuencia en la vigilancia de INR (International Normalized Ratio) debido a su estrecho margen terapéutico, la alta variabilidad intra-individual de la trombogenicidad sanguínea y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia contra el cáncer .

Uso concomitante contraindicado

- La vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de reacción generalizada mortal a las vacunas

Uso concomitante no recomendado

- Las vacunas vivas atenuadas (excepto la fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal (por ejemplo, infecciones). Este riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunosuprimidos por su enfermedad subyacente.

Usar una vacuna inactivada siempre que exista (poliomielitis)

- Fenitoína: Riesgo de exacerbación de las convulsiones resultantes de la disminución de la absorción intestinal de fenitoína por fármacos citotóxicos o riesgo de aumento de toxicidad debido al aumento en el metabolismo hepático de la fenitoína.

Uso concomitante a tener en cuenta

- Ciclosporina, Tacrolimus: excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

No hay evidencia de que el perfil de seguridad de irinotecan esté influenciado por cetuximab o viceversa.

Los resultados de un ensayo de interacción fármaco-fármaco dedicado demostraron que no hay ningún efecto significativo de bevacizumab en la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo SN-38. Sin embargo, esto no impide que cualquier aumento de la toxicidad debido a sus propiedades farmacológicas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Tanto las mujeres en edad fértil como los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos durante y al menos 1 mes las mujeres y 3 meses los hombres después de la finalización del tratamiento.

Embarazo

No hay información sobre la utilización de irinotecán en la mujer embarazada. Irinotecán ha demostrado ser embriotóxico y teratógeno en animales. Por lo tanto, en base a los resultados de estudios en animales y el mecanismo de acción de irinotecán, irinotecán no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Se detectó ¹⁴C-Irinotecán en la leche de ratas en periodo de lactancia. Se desconoce si el irinotecán es excretado en la leche humana. En consecuencia, debido a la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, la lactancia debe interrumpirse durante la duración de la terapia con irinotecan (ver sección 4.3).

Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto de irinotecán en la fertilidad. En animales se han documentado efectos adversos de irinotecán sobre la fertilidad de la descendencia (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben ser advertidos acerca de la posible aparición de mareos o alteraciones visuales que pueden ocurrir dentro de las 24 horas siguientes a la administración de irinotecán, y recomendarles de no conducir o utilizar maquinaria si se presentan estos síntomas.

4.8. Reacciones adversas

ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos de reacciones adversas han sido ampliamente recogidos a partir de estudios en el cáncer colorrectal metastásico; las frecuencias se presentan a continuación.

Las reacciones adversas dosis-limitante más frecuentes ($\geq 1/10$) son la diarrea retardada (ocurren tras más de 24 horas después de la administración) y alteraciones hematológicas 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 los días hasta el nadir fue de 8 días ya sea en monoterapia o en terapia combinada.

Se observó síndrome colinérgico agudo grave transitorio de forma muy frecuente. Los principales síntomas

se definieron como diarrea temprana y otros varios síntomas tales como dolor abdominal, sudoración, miosis y aumento de la salivación que ocurren durante o dentro de las primeras 24 horas después de la infusión de irinotecán. Estos síntomas desaparecen después de la administración de atropina (ver sección 4.4).

MONOTERAPIA

Las siguientes reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de irinotecán se han recogido de 765 pacientes con dosis recomendada de 350 mg / m² 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), y muy raras (<1/ 10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas notificadas usando Irinotecán en monoterapia (350 mg/m² en un régimen posológico de cada 3 semanas)		
Clasificación de órganos sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección
	Frecuencia no conocida	Colitis pseudomembranosa, sepsis
Trastornos en la sangre y sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia, anemia
	Frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia febril
	Frecuencia no conocida	Trombocitopenia periférica con anticuerpos antiplaquetarios
Trastornos sistema inmunitario	Frecuencia no conocida	Reacción de hipersensibilidad, reacción anafiláctica
Trastornos metabolismo y nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuencia no conocida	Deshidratación (debido a diarrea y vómitos), hipovolemia, hipomagnesemia, síndrome de lisis tumoral, hipopotasemia, hiponatremia
Trastornos psicológicos	Frecuencia no conocida	Confusión
Trastornos sistema nervioso	Muy frecuentes	Síndrome colinérgico
	Frecuencia no conocida	Trastornos del habla transitorios, parestesia, dolor de cabeza, síncope
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida	Hipertensión (durante o después de la perfusión), fallo cardio circulatorio*, trastornos cardiovasculares (angina de pecho, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia de miocardio), bradicardia
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Hipotensión, sofocos, eventos tromboembólicos (trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia de la extremidad inferior, embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis y muerte súbita), trastorno vascular periférico
Trastornos respiratorios,	Frecuencia no conocida	Enfermedad pulmonar intersticial

torácicos y mediastínicos	conocida	presentada como infiltrados pulmonares, disnea, hipo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Frecuentes	Estreñimiento
	Frecuencia conocida no	Obstrucción intestinal, íleo, megacolon, hemorragia gastrointestinal, colitis incluyendo tífilitis, colitis ulcerosa e isquémica, sangrado gastrointestinal, elevación sintomática o asintomática de las enzimas pancreáticas, perforación intestinal, moniliasis gastrointestinal
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre, aumento de las transaminasas (AST y ALT), aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Frecuencia conocida no	Aumento en los niveles séricos de las transaminasas (p.ej. AST y ALT), aumento de la GTP, esteatosis hepática, esteatohepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia (reversible)
	Frecuencia conocida no	Reacciones en la piel, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia conocida no	Contracción muscular o calambres
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia conocida no	Fallo renal y fallo renal agudo, insuficiencia renal, infección del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y trastornos mamarios	Frecuencia conocida no	Dolor en las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Inflamación de las mucosas, fiebre, astenia
	Frecuencia conocida no	Reacciones en el sitio de infusión, dolor, trastornos de la marcha, extravasación

* Casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia cardíaca circulatoria se han observado en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada a diarrea y/o vómitos, o sepsis

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas (monoterapia)

Se observó **diarrea grave** en el 20% de los pacientes que siguieron las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. En el 14% de los ciclos evaluables se produjo diarrea grave. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas tras la perfusión de irinotecán fue de cinco días. Las **náuseas** y los **vómitos** fueron graves en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con antieméticos.

El **estreñimiento** se observó en menos de 10% de los pacientes.

Se observó **neutropenia** en el 78,7% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos <500 células/mm³) en el 22,6% de los pacientes. De los ciclos de tratamiento evaluables, el 18% tuvo un recuento de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm³ incluyendo el 7,6% con un recuento de neutrófilos <500 células/mm³. La recuperación total normalmente se alcanzó en 22 días.

Fiebre con neutropenia grave se notificaron casos en el 6,2% de los pacientes y en el 1,7% de los ciclos.

Ocurrieron episodios infecciosos en aproximadamente el 10,3% de los pacientes (2,5% de los ciclos de tratamiento) y se asociaron a neutropenia grave en aproximadamente el 5,3% de los pacientes (1,1% de los ciclos), resultando en muerte en 2 casos.

La **anemia** se observó en aproximadamente el 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 de tratamiento con un 0,9% con recuento de plaquetas de ≤50.000 células/mm³ y el 0,2% de los ciclos de tratamiento. 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.

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

Pruebas de laboratorio

Se han observado incrementos transitorios, de leves a moderados, en los niveles séricos de transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina, en un 9,2%, 8,1% y 1,8% respectivamente, de los pacientes tratados, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas.

Se han detectado aumentos transitorios, de leves a moderados, en 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 esté influenciado por cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales notificadas fueron las esperadas con cetuximab (como erupción cutánea acneiforme 88%). Para obtener información sobre las reacciones adversas de irinotecán en combinación con cetuximab, consulte también sus respectivas fichas técnicas.

Las reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán, además de las observadas en monoterapia con capecitabina o vistas a una mayor frecuencia agrupadas en comparación con la monoterapia con capecitabina incluyen: *Reacciones adversas muy frecuentes de todos los grados*: trombosis/embolia; *Reacciones adversas frecuentes de todos los grados*: reacción de hipersensibilidad, isquemia cardíaca/infarto de miocardio; *Reacciones adversas frecuentes de grado 3 y 4*: neutropenia febril. Para obtener información completa sobre las reacciones adversas de la capecitabina, consultar la ficha técnica de la capecitabina.

Reacciones adversas de grado 3 y 4 notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán y bevacizumab, además de las observadas en monoterapia con capecitabina o vistas a una mayor frecuencia agrupadas en comparación con la monoterapia con capecitabina incluyen: *Reacciones adversas frecuentes de grados 3 y 4*: neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión, isquemia cardíaca/infarto de miocardio. Para obtener información completa sobre las reacciones adversas de la capecitabina y bevacizumab, consulte las respectivas fichas técnicas de cada medicamento.

La Hipertensión de grado 3 fue el principal riesgo significativo implicado al añadir bevacizumab al bolus de irinotecán/5-FU/AF. Además, hubo un pequeño aumento de eventos adversos de la quimioterapia de grado 3/4 sobre la diarrea y la leucopenia con este régimen en comparación con los pacientes que recibieron solamente el bolus de irinotecán/5-FU/AF. Para más información sobre las reacciones adversas en combinación con bevacizumab, consulte la ficha técnica de bevacizumab.

Irinotecán se ha estudiado en combinación con 5-FU y AF para el cáncer colorrectal metastásico.

Los datos de seguridad, procedentes de estudios clínicos, sobre reacciones adversas demuestran que se observaron muy frecuentemente reacciones de grado 3-4 NCI posible o probablemente relacionadas con acontecimientos adversos de las clases trastornos de la sangre y del sistema linfático, gastrointestinales y de la piel y del tejido subcutáneo según la clasificación de órganos sistema MedDRA.

Las siguientes reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la

administración de irinotecán han sido notificadas a partir 145 pacientes tratados con irinotecán en terapia combinada con 5-FU/AF cada 2 semanas a la dosis recomendada de 180 mg/m².

Reacciones adversas notificadas usando Irinotecán en terapia combinada (180 mg/m² cada 2 semanas)		
Clasificación órganos sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia, neutropenia, anemia
	Frecuente	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito
Trastornos sistema nervioso	Muy frecuente	Síndrome colinérgico
Trastornos gastrointestinal	Muy frecuente	Diarrea, vómitos, náuseas
	Frecuente	Dolor abdominal, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuente	Aumento de las transaminasas (AST y ALT), aumento de la bilirrubina, fosfatasa alcalina creciente de la sangre
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 la mucosa, astenia
	Frecuente	Pirexia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas (tratamiento combinado)

Se observó **diarrea grave** en el 13,1% de los pacientes que siguieron las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. En el 3,9% de los ciclos de tratamiento evaluables se produjo diarrea grave. Se observó una menor incidencia de **náuseas y vómitos graves** (2,1% y 2,8% de los pacientes, respectivamente).

Se ha observado **estreñimiento** relacionado con irinotecán y loperamida en 3,4% de los pacientes.

Se observó **neutropenia** en el 82,5% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos <500 células/mm³) en el 9,8% de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 67,3% tuvieron un recuento de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm³ incluyendo 2,7% con un recuento de neutrófilos <500 células/mm³. La recuperación total se alcanzó normalmente en 7-8 días.

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

Ocurrieron episodios infecciosos en aproximadamente el 2% de los pacientes (0,5% de los ciclos) y estuvieron asociados con neutropenia grave en aproximadamente el 2,1% de los pacientes (0,5% de los ciclos de tratamiento), desencadenándose la muerte en 1 caso.

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

Se observaron casos de **trombocitopenia** (<100.000 células/mm³) en el 32,6% de los pacientes y un 21,8% de los ciclos de tratamiento. No se registró trombocitopenia grave (<50.000 células/mm³).

Síndrome colinérgico agudo

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

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

Apareció **fiebre en ausencia de infección** sin neutropenia grave concomitante en el 6,2% de los pacientes tratados con terapia combinada.

Pruebas de laboratorio

Se han observado incrementos transitorios, de leves a moderados, en los niveles séricos (Grados 1 y 2) de ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina en 15%, 11%, 11% y 10% respectivamente, de los pacientes tratados, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas. Se observaron aumentos transitorios de grado 3 en el 0%, 0%, 0% y el 1% de los pacientes, respectivamente. No se observó una elevación a grado 4. Los aumentos de la amilasa y/o lipasa se han notificado muy raramente.

Se han notificado casos raros de hipopotasemia e hiponatremia mayoritariamente relacionados con la diarrea y el vómito.

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, www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Existen informes de sobredosificación, a dosis de hasta aproximadamente dos veces superior a la dosis terapéutica recomendada, que pueden ser fatales. Las reacciones adversas más significativas fueron neutropenia grave y diarrea grave. No existe antídoto conocido para irinotecán. Deben iniciarse las máximas medidas de apoyo para prevenir la deshidratación producida por la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, Código ATC: L01XX19.

Datos experimentales

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

In vitro, no se observó que irinotecán y SN-38 fuesen reconocidos significativamente por la glicoproteína-P MDR, y muestran una actividad citotóxica frente a líneas celulares resistentes a doxorubicina y vinblastina.

Por otra parte, irinotecán posee una amplia actividad antitumoral *in vivo* frente a modelos tumorales murinos (adenocarcinoma pancreático ductal P03, adenocarcinoma MA16/C mamario, adenocarcinomas de colon C38 y C51) y frente a xenoinjertos humanos (adenocarcinoma de colon Co-4, adenocarcinoma mamario MX-1, adenocarcinomas gástricos ST-15 y SC-16). Irinotecán también es activo frente a tumores que expresan la glicoproteína P (MDR) (leucemia P388 resistente a vincristina y doxorubicina).

El principal efecto farmacológico de 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 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)	
	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA
Porcentaje 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 (meses)	9.3	8.8	8.9	6.7	9.3	9.5
Valor p	NS		p=0.043		NS	
Mediana de duración de respuesta y de 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 terapéutico (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
---------	---------	----	---------

5FU: 5-fluorouracilo

AF: ácido folínico

NS: no significativo

*: Según el análisis de la población de protocolo

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

Además, la mediana del tiempo de deterioro del estado de rendimiento definitivo fue significativamente mayor en el grupo de combinación con irinotecán que en el grupo de terapia solo con 5FU/AF (p=0,046).

La calidad de vida se evaluó en este estudio de fase III usando el cuestionario EORTC QLQ-C30. El tiempo de deterioro definitivo se produjo más tarde en los grupos de irinotecán. La evolución del estado de salud global/calidad de vida fue ligeramente mejor en el grupo de combinación con irinotecán, aunque no significativa; mostrando así que la eficacia de irinotecán en combinación podría ser alcanzada sin afectar a la calidad de vida.

En terapia combinada con bevacizumab:

Un ensayo clínico controlado de fase III, aleatorizado, de doble ciego evaluó bevacizumab en combinación con irinotecán/5FU/AF como tratamiento de primera línea para el carcinoma metastásico de colon o recto (Estudio AVF2107g). La adición de bevacizumab a la combinación de irinotecán/5FU/AF resultó en un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia global. El beneficio clínico, medido como supervivencia global, se observó en todos los subgrupos de pacientes pre-especificados, incluyendo aquellos definidos por la edad, el sexo, el estado funcional, localización del tumor primario, el número de órganos afectados, y la duración de la enfermedad metastásica. Consulte también la ficha técnica de bevacizumab. Los resultados de eficacia de Estudio AVF2107g se resumen en la siguiente tabla.

	AVF2107g	
	Brazo 1 Irinotecan/5FU/FA placebo	Brazo 2 Irinotecan/5FU/FA bevacizumab ^a
Número de pacientes	411	402
Promedio supervivencia		
Mediana del tiempo (meses)	15.6	20.3
95% Intervalo de confianza	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
Cociente de riesgo ^b		0.660
Valor-p		0.00004
Supervivencia libre de progresión		
Mediana del tiempo (meses)	6.2	10.6
Cociente de riesgo		0.54
Valor-p		<0.0001
Tasa de respuesta global		

Porcentaje (%)	34.8	44.8
95% CI	30.2 – 39.6	39.9 – 49.8
Valor-p		0.0036
Duración de la respuesta		
Mediana del tiempo (meses)	7.1	10.4
25-75 percentil (meses)	4.7 – 11.8	6.7 – 15.0

^a5 mg/kg cada 2 semanas.

^bRelativo controlar el brazo.

En terapia combinada con cetuximab

EMR 62 202-013: Este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, comparó la combinación de cetuximab y irinotecán más la infusión 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) (599 pacientes) frente a la misma quimioterapia sola (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores tipo KRAS no mutado sobre la población de pacientes evaluables del gen KRAS fue del 64%.

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

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-p	0.0038		0.0025	
PFS				
Cociente de riesgo (IC 95%)	0.85 (0.726, 0.998)		0.68 (0.501, 0.934)	
Valor-p	0.0479		0.0167	

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

En terapia combinada con capecitabina

Los datos de un estudio controlado, aleatorizado de fase III (CAIRO) apoyan el uso de capecitabina con dosis inicial de 1000 mg/m² durante 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecán como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. 820 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento secuencial (n = 410) o el tratamiento de combinación (n = 410). El tratamiento secuencial consistía en tratamiento de primera línea con capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 14 días), irinotecán de segunda línea (350 mg/m² en el día 1), y la combinación de 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 de capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) en combinación con irinotecán (250 mg/m² en el día 1) (XELIRI) y

capecitabina segunda línea (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) más oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento se administraron a intervalos de 3 semanas. En el tratamiento de primera línea de 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) para la monoterapia con capecitabina y de 7,8 meses (IC 95%, 7,0-8,3 meses) para XELIRI (p = 0,0002).

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

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

Se realizaron estudios de fase II/III en más de 980 pacientes con dosis cada 3 semanas con cáncer colorrectal metastásico en los que había fracasado previamente la terapia con 5-FU. Estos pacientes tenían establecido un programa de dosificación cada 3 semanas. La eficacia de irinotecán fue evaluada en 765 pacientes que tenían documentada su evolución con 5-FU al comienzo del estudio.

	Fase III					
	Irinotecan versus cuidados de apoyo			Irinotecan versus 5FU		
	Irinotecan n=183	Atención de apoyo n=90	Valore p	Irinotecan n=127	5FU n=129	Valores p
Supervivencia libre de progresión 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 los estudios de fase II, realizados en 455 pacientes en el programa de dosificación cada 3 semanas, la supervivencia de progresión libre a los 6 meses fue del 30% y la mediana de supervivencia fue de 9 meses. La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 18 semanas.

Además, se realizaron estudios de fase II no comparativo en 304 pacientes tratados con un régimen de horario semanal, a una dosis de 125 mg / m² administrada como una perfusión intravenosa durante 90 minutos para 4 semanas consecutivas, seguido por 2 semanas de descanso. En estos estudios, la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 17 semanas y la mediana de supervivencia fue de 10 meses. Un perfil de seguridad similar se ha observado en el programa de dosificación semanal en 193 pacientes en la dosis inicial de 125 mg/m², en comparación con la programación de dosis cada 3 semanas. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas fue el día 11.

En combinación con cetuximab después del fracaso de la terapia citotóxica incluyendo irinotecan:

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán se ha investigado en dos estudios clínicos. Recibieron el tratamiento combinado un total de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión EGFR en los que recientemente había fallado la terapia citotóxica que incluía irinotecán y que tenían un estado funcional de Karnofsky mínimo de 60, pero la mayoría de los cuales tenían un estado funcional de Karnofsky ≥80.

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

IMCL CP02-9923: Este estudio abierto de brazo único investigó la terapia combinada en 138 pacientes.

Los datos sobre la eficacia de estos estudios se resumen a continuación:

Estudio	N	ORR		DCR		PFS (meses)		OS (meses)	
		n (%)	95% IC	n (%)	95% IC	Media	95% IC	Media	95% IC
Cetuximab + irinotecan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

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), la 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 de la monoterapia con cetuximab, en términos de tasa de respuesta objetiva (ORR), tasa de control de la enfermedad (DCR) y la supervivencia libre de progresión (SLP). En el ensayo aleatorizado, no se demostraron efectos sobre la supervivencia global (razón de riesgo 0,91, p = 0,48).

Datos farmacocinéticos/farmacodinámicos

La intensidad de las principales toxicidades encontradas con irinotecan (por ejemplo, leuconeutropenia y

diarrea) están relacionadas con la exposición (AUC) al medicamento madre y al metabolito SN-38. Se observaron correlaciones significativas entre la toxicidad hematológica (disminución de los glóbulos blancos y neutrófilos en nadir) o la intensidad de la diarrea y los valores del AUC de ambos irinotecán y su metabolito SN-38 en monoterapia.

Los pacientes con actividad reducida de la UGT1A1

La uridinadifosfatoglucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) está implicada en la desactivación metabólica del SN-38, el metabolito activo de irinotecán, a inactivo SN-38 glucurónido (SN-38G). El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, como resultado, produce variables metabólicas entre individuos. Una variación específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región promotora conocida como variante UGT1A1 * 28. Esta variante, y otras deficiencias congénitas en la expresión de UGT1A1 (como los síndromes de Crigler-Najjar y de Gilbert), se asocian con una menor actividad de esta enzima. Los datos de un meta-análisis indican que las personas con síndrome de Crigler-Najjar (tipos 1 y 2) o los que son homocigotos para el alelo UGT1A1 * 28 (síndrome de Gilbert) tienen un mayor riesgo de toxicidad hematológica (grados 3 y 4) después de la administración de irinotecán en dosis moderadas o altas (> 150 mg/m²). No se estableció una relación entre el genotipo UGT1A1 y la aparición de diarrea inducida por irinotecán.

A los pacientes que se sabe que son homocigotos para UGT1A1*28 debe administrarseles la dosis inicial de irinotecán que normalmente se indica. Sin embargo, estos pacientes deben ser monitorizados para detectar toxicidades hematológicas. Una dosis inicial reducida de irinotecán se debe considerar para los pacientes que han experimentado toxicidad hematológica previa con el tratamiento anterior. La reducción exacta en el inicio de la dosis en esta población de pacientes no ha sido establecida, y las modificaciones posteriores de la dosis deben ser basadas en la tolerancia del tratamiento del paciente. (Ver secciones 4.2 y 4.4)

Actualmente no existen datos suficientes para concluir sobre la utilidad clínica de la determinación del genotipo de UGT1A1.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En un estudio de fase I en 60 pacientes con una pauta de administración de perfusión intravenosa de 30 minutos de 100 a 750 mg/m² cada tres semanas, Irinotecán mostró un perfil de eliminación bifásico o trifásico. El aclaramiento plasmático alcanzó una media de 15 L/h/m² y el volumen de distribución en el estado estacionario (Vdss): 157 L/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. La eliminación plasmática del SN-38 fue bifásica con una semivida de eliminación en la fase terminal de 13,8 horas. El pico de concentraciones plasmáticas medias del irinotecán y el SN-38, obtenidas al final de la perfusión con la dosis recomendada de 350 mg/m², fueron de 7,7 µg/ml y 56 ng/ml, respectivamente, y los valores de la área bajo la curva (AUC) medios fueron 34 µg.h/ml y 451 ng.h/ml, respectivamente. En general, se observó una amplia variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos principalmente con el SN-38.

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional de irinotecán en 148 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con varios regímenes y a diferentes dosificaciones en ensayos en fase II. Los parámetros farmacocinéticos estimados con un modelo tri-compartimental fueron similares a los observados en estudios en fase I. Todos los estudios han demostrado que la exposición a irinotecán (CPT-11) y SN-38 se incrementa proporcionalmente con la dosis administrada de CPT-11; sus farmacocinéticas son independientes del número de ciclos previos y de las pautas de administración.

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

Estudios metabólicos y de balance de masas efectuados con fármaco marcado con ^{14}C han demostrado que más del 50% de la dosis de irinotecán administrada por vía intravenosa se elimina de forma inalterada, 33% en heces, principalmente por la bilis, y un 22% por vía urinaria.

Existen dos vías metabólicas. Cada una de ellas se corresponde aproximadamente con un 12% de la dosis:

- Hidrólisis mediada por la carboxilesterasa cuyo resultado es el metabolito activo SN-38, el SN-38 se elimina principalmente por glucuronidación, y posteriormente por excreción renal y biliar (menos del 0,5 % de la dosis de irinotecán). Es probable que el SN-38-glucurónido sea posteriormente hidrolizado en el intestino.
- Oxidación dependiente de los enzimas del citocromo P450 3A resultando en una apertura del anillo externo de la piperidina con formación de un derivado del ácido aminopentanoico (APC) y un derivado la amina primaria (NPC) (ver sección 4.5).

En plasma el compuesto mayoritario es el irinotecán inalterado, seguido por APC, SN-38-glucurónido y SN-38. Sólo SN-38 tiene una actividad citotóxica significativa.

El aclaramiento de irinotecán disminuye en aproximadamente un 40% en pacientes con bilirrubinemia entre 1,5 a 3 veces por encima del límite superior del rango normal. En estos pacientes una dosis de irinotecán de 200 mg/m² lleva a una exposición del medicamento en el plasma comparable a la observada a 350 mg/m² en pacientes con cáncer con parámetros hepáticos normales.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Irinotecán y SN-38 han demostrado ser mutagénicos *in vitro* en el test de aberración cromosómica en las células CHO (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 potencial mutagénico.

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

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

La gravedad de estos efectos está relacionada con la dosis y es reversible.

Reproducción

Irinotecán fue teratogénico en ratas y conejos a dosis inferiores a la dosis terapéutica humana. En ratas, las crías de los animales tratados con anomalías externas mostraron una disminución de la fertilidad. Esto no se observó en las crías morfológicamente normales. En ratas gestantes se produjo una disminución del peso de la placenta y, en la descendencia, una disminución de la viabilidad fetal y un aumento de anomalías del comportamiento.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol E420

Ácido láctico
Hidróxido de sodio (para ajustar pH)
Ácido clorhídrico (para ajustar pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6 (ver también sección 4.2).

6.3. Periodo de validez

Vial cerrado: 3 años.

La solución de irinotecán es física y químicamente estable con soluciones de infusión (0,9% (w/v), cloruro de sodio y 5% (v/w) solución de glucosa) hasta 28 días cuando se almacena en recipientes de polietileno de baja densidad o de PVC a 5 ° C o a 25 ° C y protegido de la luz. Cuando se expone a la luz, la estabilidad físico-química es de 3 días.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 y 8 ° C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere una temperatura especial de conservación. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
No congelar.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Para 2 ml,

Concentrado para solución para perfusión se rellena en 5 ml. Vial de vidrio topacio (tipo I) cerrado con un tapón gris de goma de clorobutilo y aluminio flip-off sello naranja.

Para 5 ml,

Concentrado para solución para perfusión se rellena en 5 ml. Vial de vidrio topacio (tipo I) cerrado con un tapón gris de goma de clorobutilo y aluminio flip-off sello rojo.

En 15 ml,

Concentrado para solución para perfusión se llena en 20 ml. Vial de vidrio topacio (tipo I) cerrado con un tapón gris de goma de clorobutilo y aluminio flip-off sello naranja.

Durante 25 ml,

Concentrado para solución para perfusión se llena en 30 ml. Vial de vidrio topacio (tipo I) cerrado con un tapón gris de goma de clorobutilo y aluminio flip-off sello naranja.

Tamaños de envase:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Como con otros agentes antineoplásicos, Irinotecán debe ser preparado y manipulado con precaución. Debe utilizarse una cámara protectora y guantes protectores y también debe llevarse un vestido protector. Si no hay una cámara protectora disponible se deben utilizar gafas y mascarilla.

Si la solución de irinotecán o la solución de perfusión, entran en contacto con la piel, lavar inmediatamente y abundantemente con agua y jabón. Si la solución de irinotecán o una solución de perfusión, entran en contacto con las membranas mucosas, lavar inmediatamente con agua.

Preparación para la administración mediante perfusión intravenosa:

Al igual que con otros medicamentos inyectables, la solución de irinotecán debe prepararse de forma aséptica (ver sección 6.3).

Si se observa algún precipitado en los viales o después de la dilución, el producto debe desecharse de acuerdo con los procedimientos estándar para los agentes citotóxicos.

Asépticamente retirar la cantidad necesaria de solución de irinotecán del vial con una jeringa calibrada e inyectar en una bolsa de infusión de 250 ml o botella que contenga solución de cloruro sódico al 0,9% o solución de glucosa al 5%. La infusión debe mezclarse a fondo por la rotación manual.

Eliminación:

Para un solo uso.

Todos los materiales utilizados para la dilución y administración deben ser desechados de acuerdo con los procedimientos establecidos en el hospital para agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edificio Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81357

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

Mayo 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2018