

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado contiene 20 mg de hidroclicloruro de irinotecán, trihidratado (equivalente a 17,33 mg/ml de irinotecán).

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

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

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

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada mililitro de solución contiene 45 mg de sorbitol (E420).

Cada mililitro de solución contiene 0,138 mg de sodio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente amarilla.

pH: 3.0 – 4.0

Osmolaridad: 265 a 350 mOsmol/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Irinotecán Hikma 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 que expresen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con cáncer colorrectal metastásico RAS no mutado (wild type), que no han recibido tratamiento previo para el cáncer metastásico 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 colorrectal.

## 4.2. Posología y forma de administración

Este medicamento está indicado sólo para adultos. Tras su dilución se debe perfundir en una vena periférica o central.

### Posología

#### **Dosis recomendada:**

##### En monoterapia (para pacientes previamente tratados):

La dosis recomendada de irinotecán es de 350 mg/m<sup>2</sup> administrados mediante perfusión intravenosa, durante un periodo de 30 a 90 minutos cada tres semanas (ver 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 hidrocloreuro de irinotecán trihidratado es de 180 mg/m<sup>2</sup>, 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 la combinación con capecitabina, ver sección 5.1 y 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 o 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.

De acuerdo con la ficha técnica de la capecitabina, se recomienda un ajuste de dosis inicial reduciendo la dosis de capecitabina a 800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, cuando se utiliza capecitabina en combinación en pacientes de 65 años o más. Ver también las recomendaciones de cambios de dosis para regímenes combinados indicados 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  $\leq 2$  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 hidroclicloruro de irinotecán trihidratado es de 350 mg/m<sup>2</sup>
- En pacientes con un nivel de bilirrubina de entre 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal, la dosis recomendada de hidroclicloruro de irinotecán trihidratado es de 200 mg/m<sup>2</sup>
- 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**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato en niños. No hay datos disponibles.

##### **Forma de administración**

Se deben tomar precauciones antes de manipular o administrar este medicamento:

Para consultar las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal (ver sección 4.4)
- 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).
- Vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.5)

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

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso de irinotecán 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 hidrocloreto de irinotecán trihidratado en monoterapia, se prescribe en régimen de administración cada 3 semanas. Sin embargo, puede considerarse la pauta semanal (ver sección 5.) en pacientes que pudieran necesitar un mayor seguimiento o en aquellos que presenten 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  $\geq 2$  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/mm<sup>3</sup>), 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  $\leq 1.000$  células/mm<sup>3</sup>) 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.

### **Pacientes con actividad reducida de UGT1A1**

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 sufrir neutropenia y diarrea graves después del tratamiento con 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 en pacientes que son metabolizadores lentos de UGT1A1, especialmente pacientes a los que se les administran dosis  $>180$  mg/m<sup>2</sup> 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.

Para identificar a los pacientes con mayor riesgo de neutropenia y diarrea graves se puede utilizar el genotipado de UGT1A1; sin embargo, la utilidad clínica del genotipado previo al tratamiento es incierta

porque el polimorfismo de UGT1A1 no explica toda la toxicidad observada en el tratamiento con irinotecán (ver sección 5.2).

### **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, 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), se debe 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.

### **Otros**

La administración concomitante de irinotecán con un inhibidor potente (p. ej., ketoconazol) o inductor (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, apalutamida) de CYP3A4 puede alterar el metabolismo de irinotecán y debe evitarse (ver sección 4.5).

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

### Anticoncepción en mujeres en edad fértil y hombres

Debido a la potencial genotoxicidad, hay que advertir a las pacientes femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores a la última dosis de irinotecán.

Debido a la potencial genotoxicidad, hay que advertir a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de irinotecán (ver sección 4.6).

### Lactancia

**Debido al potencial de reacciones adversas en lactantes, se debe interrumpir la lactancia durante la duración del tratamiento con irinotecán (ver secciones 4.3 y 4.6).**

Este medicamento contiene sorbitol (ver sección 2). El sorbitol es una fuente de fructosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben usar este medicamento al menos que sea estrictamente necesario.

Es posible que los bebés y los niños pequeños (menores de 2 años) aún no sean diagnosticados con IHF. Los medicamentos (que contienen fructosa) administrados por vía intravenosa pueden tener efectos

potencialmente mortales en personas con IHF y no deben administrarse en esta población a menos que exista una necesidad clínica abrumadora y no haya alternativas disponibles.

Se debe realizar un historial detallado con respecto a los síntomas de IHF de cada paciente antes de recibir este medicamento.

Este medicamento no es apropiado para pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa ya que contiene sorbitol.

Este medicamento contiene 45 mg de sorbitol por cada mililitro de solución lo que equivale a 90 mg/2 mL, 225 mg/5 mL, 675 mg/15 mL y 1125 mg/25 mL.

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

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

*Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)*

**Hierba de San Juan:** disminuye los niveles plasmáticos del metabolito activo de irinotecán, SN-38. En un pequeño estudio farmacocinético (n = 5) en el cual se administraron 350 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán de forma concomitante con 900 mg de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se observó un descenso del 42% en la concentración plasmática del metabolito activo de irinotecán, SN-38. Por lo tanto, la hierba de San Juan no se debe administrar con irinotecán.

**Vacunas vivas atenuadas (por ejemplo, vacuna antiamarílica):** riesgo de reacción sistémica a vacunas, posiblemente mortal. El uso concomitante está contraindicado durante el tratamiento con irinotecán y durante los 6 meses siguientes a la interrupción de la quimioterapia. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

*Uso concomitante no recomendado (ver sección 4.4)*

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

**Medicamentos inductores potentes del CYP3A4 y/o la UGT1A1:** (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o apalutamida):

Riesgo exposición reducida a irinotecán, SN-38 y glucurónido del SN-38 y reducción de sus efectos farmacodinámicos. Varios estudios han demostrado que la administración concomitante de medicamentos anticonvulsivantes inductores del CYP3A4 provoca una reducción de la exposición a irinotecán, SN-38 y glucurónido del SN-38 y una reducción de sus efectos farmacodinámicos. Los efectos de dichos medicamentos anticonvulsivantes se reflejaron en una disminución del AUC del SN-38 y del SN-38G en un 50% o más. Además de la inducción de las enzimas del CYP3A4, 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.



**Adicionalmente con fenitoína:** Riesgo de exacerbación de las convulsiones resultantes de la disminución de la absorción intestinal de fenitoína por fármacos citotóxicos.

**Inhibidores potentes de CYP3A4:** (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, eritromicina, telitromicina):

Un estudio ha demostrado que la administración conjunta de ketoconazol resultó en una disminución del AUC de APC del 87 % y en un aumento del AUC de SN-38 del 109 % en comparación con el irinotecán administrado solo.

**Inhibidores de UGT1A1:** (por ejemplo, atazanavir, ketoconazol, regorafenib)

Riesgo de aumentar 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 de CYP3A4:** (por ejemplo, crizotinib, idelalisib)

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

#### ***Precaución de uso***

**Antagonistas de la vitamina K:** Aumento del riesgo de hemorragia y eventos trombóticos en enfermedades tumorales. Si están indicados antagonistas de la vitamina K, se requiere una mayor frecuencia en la monitorización del INR (International Normalized Ratio).

#### ***Uso concomitante a tener en cuenta***

- **Inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus):** excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

- **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 irinotecán esté influenciado por cetuximab o viceversa.

**Agentes antineoplásicos (incluida la flucitosina como profármaco del 5-fluorouracilo):** Las reacciones adversas de irinotecán, como la mielosupresión, pueden verse agravadas por otros agentes antineoplásicos con un perfil similar de reacciones adversas.

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

### **Anticoncepción**

Debido a la potencial genotoxicidad, hay que advertir a las pacientes femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores a la última dosis de irinotecán (ver sección 4.4).

Debido a la potencial genotoxicidad, hay que advertir a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de irinotecán (ver sección 4.4).

### **Embarazo**

No hay información sobre la utilización de irinotecán en la mujer embarazada. Irinotecán ha demostrado ser embriotóxico y teratógeno en animales (ver sección 5.3). En consecuencia, en base a los resultados de estudios en animales y el mecanismo de acción de irinotecán, este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Las mujeres en edad fértil no deben iniciar el tratamiento con irinotecán hasta que se descarte el embarazo. Se debe evitar el embarazo si algún miembro de la pareja está recibiendo irinotecán.

### **Lactancia**

Los datos disponibles son limitados, pero sugieren que irinotecán y su metabolito se eliminan en la leche materna. Por lo tanto, debido a las posibles reacciones adversas en lactantes, debe suspenderse la lactancia durante el periodo de tratamiento con irinotecán (ver secciones 4.3 y 4.4).

### **Fertilidad**

No existen datos en humanos sobre el efecto de irinotecán en la fertilidad. En animales se han documentado efectos adversos sobre la fertilidad de la descendencia (ver sección 5.3). Antes de comenzar el tratamiento con irinotecán, se debe considerar aconsejar a los pacientes sobre la conservación de gametos.

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

La influencia de irinotecán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. 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. Se espera que las reacciones adversas para otras indicaciones sean similares a aquellas para el cáncer colorrectal.

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 / m<sup>2</sup> 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 ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Reacciones adversas notificadas usando Irinotecán en monoterapia (350 mg/m<sup>2</sup> en un régimen posológico de cada 3 semanas)</b>		
<b>Clasificación de órganos sistema MedDRA</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>	<b>Término preferido</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección
Trastornos en la sangre y sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia, anemia
	Frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia febril
Trastornos sistema inmunitario	Frecuencia no conocida	Reacción de hipersensibilidad, reacción anafiláctica
Trastornos metabolismo y nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos sistema nervioso	Muy frecuentes	Síndrome colinérgico
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Inflamación de las mucosas, fiebre, astenia
Investigaciones	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

### 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/mm<sup>3</sup>) 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/mm<sup>3</sup> incluyendo el 7,6% con un recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>. La recuperación total normalmente se alcanzó en 22 días.

Se notificaron casos de **neutropenia febril** en el 6,2% de los pacientes y en el 1,7% de los ciclos.

Ocurrieron **infecciones** 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/mm<sup>3</sup>) 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/mm<sup>3</sup> 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 **pirexia** 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 dermatitis 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 miocárdica/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 miocárdica /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/m<sup>2</sup>.

<b>Reacciones adversas notificadas usando Irinotecán en terapia combinada (180 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas)</b>		
<b>Clasificación sistema MedDRA</b>	<b>órganos</b>	<b>Categoría de frecuencia de Término preferido</b>
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 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
Investigaciones		Muy frecuente Aumento de las transaminasas (AST y ALT), aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina ensangre

### **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/mm<sup>3</sup>) en el 9,8% de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 67,3% tuvieron un recuento de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup> incluyendo 2,7% con un recuento de neutrófilos <500 células/mm<sup>3</sup>. La recuperación total se alcanzó normalmente en 7-8 días.

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

Ocurrieron **infecciones** 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/mm<sup>3</sup>) en el 32,6% de los pacientes y un 21,8% de los ciclos de tratamiento. No se registró trombocitopenia grave (<50.000 células/mm<sup>3</sup>).

### **Síndrome colinérgico agudo**

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

### Otras reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con régimen semanal para irinotecán

En estudios clínicos con irinotecán se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales relacionados con el fármaco: dolor, sepsis, trastornos anorectales, candidiasis gastrointestinal, hipomagnesemia, erupción cutánea, manifestaciones en la piel, alteración de la marcha, confusión, dolor de cabeza, síncope, enrojecimiento, bradicardia, infección del tracto urinario, dolor de pecho, aumento de la gamma glutamil transferasa, 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"> <li>• Colitis pseudomembranosa uno de los cuales se ha documentado bacteriológicamente (<i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Infecciones por hongos <sup>a</sup></li> <li>• Infecciones víricas <sup>b</sup></li> </ul>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia con anticuerpos de plaquetas</li> </ul>
Trastornos del sistema inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción de hipersensibilidad</li> <li>• Reacción anafiláctica</li> </ul>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deshidratación (debido a diarrea y vómitos)</li> <li>• Hipovolemia</li> </ul>
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Parestesia</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contracciones musculares involuntarias</li> </ul>
Trastornos cardiacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión (durante o después de la perfusión)</li> <li>• Fallo cardiocirculatorio*</li> </ul>
Trastornos vasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión*</li> </ul>
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad pulmonar intersticial con infiltrados pulmonares es poco frecuente durante el tratamiento con irinotecán; Se han notificados efectos tempranos tales como disnea (ver sección 4.4).</li> </ul>
Trastornos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea (ver sección 4.4)</li> <li>• Hipo</li> <li>• Obstrucción intestinal</li> <li>• Íleo: se han notificado casos de íleo no precedidos de colitis</li> <li>• Megacolon</li> <li>• Hemorragia gastrointestinal</li> <li>• Colitis; En algunos casos, la colitis se complicó con ulceración, hemorragias, íleo o infección.</li> <li>• Tiflitis</li> <li>• Colitis isquémica</li> <li>• Colitis ulcerosa</li> <li>• Elevación sintomática o asintomática de las enzimas pancreáticas</li> <li>• Perforación intestinal</li> </ul>
Trastornos hepatobiliares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esteatosis hepática</li> <li>• Esteatohepatitis</li> </ul>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones en la piel</li> </ul>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calambres</li> </ul>
Trastornos renales y urinarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda generalmente en pacientes con infección y/o con pérdida de volumen por toxicidad gastrointestinal grave*</li> <li>• Insuficiencia renal*</li> </ul>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones en el lugar de la perfusión</li> </ul>
Exploraciones complementarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amilasa en sangre</li> <li>• Aumento de la lipasa</li> <li>• Hipopotasemia</li> <li>• Hiponatremia relacionada principalmente con diarrea y vómitos</li> <li>• Se han notificado muy raramente aumento de los niveles séricos de transaminasas (AST y ALT) en ausencia de metástasis hepática progresiva.</li> </ul>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calambres o contracción muscular</li> </ul>
Trastornos renales y urinarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda generalmente en pacientes con infección y/o con pérdida de volumen por toxicidad gastrointestinal grave.*</li> <li>• Insuficiencia renal*</li> </ul>
Trastornos vasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión*</li> </ul>

<sup>a</sup>. P. ej., *neumonía por Pneumocystis jirovecii, aspergilosis broncopulmonar, cándida sistémica.*

<sup>b</sup>. P. ej., *herpes zóster, 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 vómitos, o sepsis.

#### 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](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9. Sobredosis**

#### Síntomas

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.

#### Tratamiento

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:

Citostático inhibidor de la topoisomerasa I.

Código ATC: L01CE02.

Mecanismo de acción

#### **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 fue 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) (leucemias 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/m<sup>2</sup> una vez cada dos semanas le sigue una infusión de ácido folínico (200 mg/m<sup>2</sup> en una infusión intravenosa de dos horas de duración) y de 5-fluorouracilo (400 mg/m<sup>2</sup> en bolo intravenoso, seguido de 600 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> se realiza antes de llevar a cabo una infusión de ácido folínico (500 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 2 horas de duración) y después se administra 5-fluorouracilo (2300 mg/m<sup>2</sup> 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 +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecán +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecán +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/mm<sup>3</sup>) 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.

	<b>AVF2107g</b>	
	<b>Brazo 1 Irinotecán/5FU/FA placebo</b>	<b>Brazo 2 Irinotecán/5FU/FA bevacizumab<sup>a</sup></b>
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 <sup>b</sup>		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

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

<sup>b</sup>Relativo 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 e 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)
<b>ORR</b>				
% (IC 95%)	46.9 (42.9, 51.0)	38.7 (34.8, 42.8)	59.3 (51.6, 66.7)	43.2 (35.8, 50.9)
Valor-p	0.0038		0.0025	
<b>PFS</b>				
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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días), irinotecán de segunda línea (350 mg/m<sup>2</sup> en el día 1), y la combinación de tercera línea de capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en el día 1). El tratamiento de combinación consistió en tratamiento de primera línea de capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) en combinación con irinotecán (250 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) (XELIRI) y

capecitabina segunda línea (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) más oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento se administraron 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/ m<sup>2</sup> 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 irinotecán (XELIRI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas, seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas, seguido de un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en perfusión de 2 horas 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). 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					
	Irinotecán versus cuidados de apoyo			Irinotecán versus 5FU		
	Irinotecán n=183	Atención de apoyo n=90	Valore p	Irinotecán 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 / m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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  $\geq 80$ .

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
<b>Cetuximab + irinotecán</b>									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
<b>Cetuximab</b>									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

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).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Al final de la perfusión, las concentraciones plasmáticas máximas medias de irinotecán y de SN-38, con la dosis recomendada de 350 mg/m<sup>2</sup>, fueron de 7,7 µg/ml y 56 ng/ml, respectivamente, y los correspondientes valores del área bajo la curva (AUC) medios fueron 34 µg.h/ml y 451 ng.h/ml, respectivamente. En general, se observó una gran variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos del SN-38.

### Distribución

El estudio de fase I en 60 pacientes con una pauta de administración de perfusión intravenosa de 30 minutos de 100 a 750 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, mostró un volumen de distribución en el estado estacionario (V<sub>ss</sub>) de 157 l/m<sup>2</sup>. *In vitro*, la unión a proteínas plasmáticas de irinotecán y del SN-38 fue aproximadamente del 65% y 95%, respectivamente.

### Biotransformación

Los estudios metabólicos y de balance de masa efectuados con fármaco marcado con <sup>14</sup>C han demostrado que más del 50% de la dosis de irinotecán administrada por vía intravenosa se elimina de forma inalterada, con un 33% en las heces, principalmente a través de la bilis, y un 22% en orina.

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

- Hidrólisis por carboxilesterasas para dar el metabolito activo SN-38. El SN-38 se elimina principalmente 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 hidrolice posteriormente en el intestino.
- Oxidación dependiente de los enzimas del citocromo P450 3A, que produce la apertura del anillo piperidínico terminal con formación de un derivado del ácido aminopentanoico (APC) y un derivado amina primario (NPC) (ver sección 4.5).

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

### Eliminación

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/m<sup>2</sup> cada tres semanas, Irinotecán mostró un perfil de eliminación bifásico o trifásico. El aclaramiento plasmático alcanzó una media de 15 L/h/m<sup>2</sup> y el volumen de distribución en el estado estacionario (V<sub>dss</sub>): 157 L/m<sup>2</sup>. La semivida plasmática media de la primera fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, la de la segunda fase de 2,5 horas y la semivida de la fase terminal fue de 14,2 horas.

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

### Linealidad/no linealidad

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.

### Datos farmacocinéticos/farmacodinámicos

La intensidad de las toxicidades principales observadas con irinotecán (p.ej., leuconeutropenia y diarrea) está relacionada con la exposición (AUC) al fármaco precursor y al metabolito SN-38. Se observaron correlaciones significativas entre la intensidad de la toxicidad hematológica (disminución de glóbulos blancos y neutrófilos en el nadir) o intensidad de la diarrea, y los valores de AUC tanto de irinotecán como del 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. Las variantes genéticas de la UGT1A1 mejor caracterizadas son UGT1A1\*28 y UGT1A1\*6. Estas variantes y otras deficiencias congénitas en la expresión de UGT1A1 (como los síndromes de Gilbert y de Crigler-Najjar), se asocian con una menor actividad de esta enzima.

Los pacientes que son metabolizadores lentos de UGT1A1 (p. ej. homocigotos para las variantes UGT1A1\*28 o \*6) tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas severas como neutropenia y diarrea después de la administración de irinotecán, debido a la acumulación de SN-38. De acuerdo con los datos de diversos meta-análisis, el riesgo es mayor después de la administración de irinotecán en dosis >180 mg/m<sup>2</sup> (ver sección 4.4).

Para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar 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**

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/m<sup>2</sup> (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 a 3,5)  
Ácido clorhídrico (para ajustar pH a 3,5)  
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

3 años.

Para uso único.

Irinotecán Hikma se debe diluir y administrar inmediatamente tras su apertura.

Tras la dilución con glucosa al 5% la estabilidad física y química se demostró durante 24 horas cuando se conserva a temperatura entre 2-8°C y durante 12 horas si se conserva a 25°C, protegido de la luz.

Tras la dilución con cloruro sódico 0,9%, la estabilidad física y química se demostró durante 24 horas cuando se conserva a temperatura entre 2-8°C y durante 12 horas si se conserva a 25°C, protegido de la luz.

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio topacio, con tapón de goma FluoroTec y sello de aluminio flipp-off.

Tamaños de envase:

Envase con 1 vial de 2 ml

Envase con 1 vial de 5 ml

Envase con 1 vial de 15 ml

Envase con 1 vial de 25 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.



## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Manipulación:

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.

### Instrucciones para la dilución:

Al igual que con otros medicamentos inyectables, la solución de irinotecán debe prepararse de forma aséptica. 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.

### Instrucciones de seguridad para la preparación de la solución para perfusión

La preparación debe realizarse en una cabina de seguridad utilizando guantes e indumentaria de protección (preferiblemente bajo un sistema de aire vertical). El área de trabajo debe protegerse con un recubrimiento de papel absorbente desechable y plástico. Debe utilizarse ropa protectora gafas de seguridad, gorro, bata, guantes y máscaras desechables.

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.

En caso de derrames utilice indumentaria de protección personal. Los vidrios rotos deben ser recogidos y colocados en los contenedores para RESIDUOS PATOGÉNICOS. 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

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.

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 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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, nº 8, 8A – 8B  
Fervença  
2705 – 906 Terrugem SNT  
Portugal  
Tel: +351 21 980 84 10  
Fax: +351 21 961 51 02

e-mail: portugalgeral@hikma.com

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

83108

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

Febrero 2019

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

Febrero 2024