

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irinotecán SUN 1,5 mg/ml solución para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada bolsa de perfusión de 180 ml contiene 270 mg de hidrocloreto de irinotecán trihidrato (equivalente a 234 mg de irinotecán).

Un ml de la solución para perfusión contiene 1,5 mg de hidrocloreto de irinotecán trihidrato (equivalente a 1,3 mg/ml de irinotecán).

Excipientes con efecto conocido

Cada bolsa de perfusión de 180 ml contiene 10,346 mg de sodio. Un ml de la solución para perfusión contiene 0,06 mg de sodio. Una bolsa de perfusión contiene 8.325 mg de glucosa y 607,5 mg de sorbitol (E420).

Cada bolsa de perfusión de 200 ml contiene 300 mg de hidrocloreto de irinotecán trihidrato (equivalente a 260 mg de irinotecán)

Un ml de la solución para perfusión contiene 1,5 mg de hidrocloreto de irinotecán trihidrato (equivalente a 1,3 mg/ml de irinotecán)

Excipientes con efecto conocido

Cada bolsa de perfusión de 200 ml contiene 11,496 mg de sodio. Un ml de la solución para perfusión contiene 0,06 mg de sodio. Una bolsa de perfusión contiene 9.250 mg de glucosa y 675 mg de sorbitol (E420).

Cada bolsa de perfusión de 220 ml contiene 330 mg de hidrocloreto de irinotecán trihidrato (equivalente a 286 mg de irinotecán)

Un ml de la solución para perfusión contiene 1,5 mg de hidrocloreto de irinotecán trihidrato (equivalente a 1,3 mg/ml de irinotecán)

Excipientes con efecto conocido

Cada bolsa de perfusión de 220 ml contiene 12,640 mg de sodio. Un ml de la solución para perfusión contiene 0,06 mg de sodio. Una bolsa de perfusión contiene 10.175 mg de glucosa y 742,5 mg de sorbitol (E420).

Cada bolsa de perfusión de 240 ml contiene 360 mg de hidrocloreto de irinotecán trihidrato (equivalente a 312 mg de irinotecán)

Un ml de la solución para perfusión contiene 1,5 mg de hidrocloreto de irinotecán trihidrato (equivalente a 1,3 mg/ml de irinotecán)

Excipientes con efecto conocido

Cada bolsa de perfusión de 240 ml contiene 13,795 mg de sodio. Un ml de la solución para perfusión contiene 0,06 mg de sodio. Una bolsa de perfusión contiene 11.100 mg de glucosa y 810 mg de sorbitol (E420).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución de color amarillo pálido a amarillo, transparente que no contiene partículas visibles, con un pH de entre 3,0 y 3,8 y una osmolalidad de entre 250 y 350 mOsmol/kg.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico en los pacientes que no hayan recibido quimioterapia anteriormente para la enfermedad avanzada
- como monoterapia en los pacientes en quienes haya fracasado anteriormente un régimen de tratamiento establecido que contuviera 5-fluorouracilo.

Irinotecán en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS no mutado que expresen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que no hayan recibido un tratamiento previo para la enfermedad metastásica o después de fracasar un tratamiento citotóxico que incluyera irinotecán (ver sección 5.1).

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

### 4.2. Posología y forma de administración

Sólo para adultos.

La prescripción de irinotecán debe realizarla únicamente un médico capacitado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Las bolsas de perfusión de Irinotecán SUN 1,5 mg/ml solución para perfusión permiten administrar 180 ml/200 ml/220 ml/240 ml de solución (equivalentes a 270 mg/300 mg/330 mg/360 mg, respectivamente).

Si no puede obtenerse la dosis necesaria con las presentaciones disponibles, se recomienda utilizar un producto alternativo de irinotecán, entre los que se encuentra el irinotecán como concentrado para solución para perfusión.

#### Posología

Las dosis de irinotecán que aparecen en ésta Ficha Técnica se refieren a miligramos de hidrocloreto de irinotecán trihidrato.

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

La dosis recomendada de irinotecán es de 350 mg/m<sup>2</sup> administrados como perfusión intravenosa durante un período de entre 30 y 90 minutos cada 3 semanas (ver las secciones 4.4 y 6.6).

#### *En tratamiento combinado (para pacientes no tratados previamente)*

La seguridad y la eficacia de irinotecán en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (FA) se han evaluado con la siguiente pauta de administración (ver sección 5.1).

*Irinotecán más 5-FU/FA administrados cada 2 semanas*

La dosis recomendada de irinotecán es de 180 mg/m<sup>2</sup> administrados cada 2 semanas como perfusión intravenosa durante un período de entre 30 y 90 minutos, seguidos de la perfusión de ácido fólico y 5-fluorouracilo.

Si desea informarse sobre la posología y la forma de administración de cetuximab concomitante, consulte la información relativa a ese medicamento. Normalmente se utiliza la misma dosis de irinotecán que se haya administrado en los últimos ciclos del régimen anterior que contuviera irinotecán. Irinotecán debe administrarse como mínimo 1 hora después de finalizar la perfusión de cetuximab.

Si desea informarse sobre la posología y la forma de administración de bevacizumab, consulte la ficha técnica de bevacizumab.

Si desea informarse sobre la posología y la forma de administración de la combinación con capecitabina, consulte la sección 5.1 y las secciones pertinentes de la ficha técnica de capecitabina.

#### Ajustes de dosis:

Irinotecán debe administrarse después de una adecuada recuperación de todos los efectos adversos de 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.

Al inicio de una perfusión posterior, la dosis de irinotecán y la de 5-FU, en su caso, deberá reducirse en función del peor grado de acontecimientos adversos observado en la perfusión previa. El tratamiento debe aplazarse 1 o 2 semanas para que exista una recuperación completa de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Debe aplicarse una reducción del 15-20 % en la dosis de irinotecán y/o 5-FU, en su caso, con los siguientes acontecimientos adversos:

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

Las recomendaciones de ajustes de las dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con irinotecán deben seguirse de acuerdo con la información de este medicamento.

En tratamiento combinado con capecitabina para pacientes de 65 años o mayores, se recomienda reducir la dosis de inicio de capecitabina a 800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día de acuerdo con la ficha técnica de capecitabina. Consulte también las recomendaciones de ajustes de las dosis en el tratamiento combinado que figuran en la ficha técnica de capecitabina.

#### Duración del tratamiento

Se debe continuar el tratamiento con irinotecán hasta que exista una progresión objetiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En monoterapia

En los pacientes con un estado general  $\leq 2$ , la dosis inicial de irinotecán depende de los niveles de bilirrubina en sangre (hasta 3 veces el límite superior del rango normal [LSN]) Estos pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina mayor del 50 % presentan un menor aclaramiento de irinotecán (ver sección 5.2) y, por tanto, tienen un mayor riesgo de toxicidad hematológica. Por ese motivo, en esta población de pacientes deben realizarse hemogramas completos semanalmente.

- En los pacientes con un nivel de bilirrubina hasta 1,5 veces el LSN, la dosis recomendada de irinotecán es de 350 mg/m<sup>2</sup>
- En los pacientes con un nivel de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el LSN, la dosis recomendada de irinotecán es de 200 mg/m<sup>2</sup>

- Los pacientes cuyo nivel de bilirrubina esté por encima de 3 veces el LSN no deben recibir tratamiento con irinotecán (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

#### *Personas de edad avanzada*

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en ancianos. 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 estrecha (ver sección 4.4).

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

Irinotecán SUN solución para perfusión es exclusivamente para uso intravenoso. Se debe perfundir en una vena periférica o central. La solución puede administrarse directamente al paciente sin preparativos adicionales.

Para un solo uso.

### **4.3. Contraindicaciones**

- enfermedad inflamatoria crónica del intestino y/u obstrucción intestinal (ver sección 4.4)
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- lactancia (ver secciones 4.6)
- nivel de bilirrubina >3 veces el límite superior del rango normal (ver sección 4.4)
- insuficiencia medular grave
- estado general de la OMS >2
- uso concomitante de hierba de San Juan (ver sección 4.5)
- vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.5).

Consulte las contraindicaciones adicionales de cetuximab, bevacizumab o capecitabina en los prospectos de estos medicamentos.

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

El uso de irinotecán debe restringirse a las unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y este medicamento sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico capacitado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Dadas la naturaleza y la incidencia de los acontecimientos adversos, irinotecán sólo se prescribirá en los siguientes casos una vez que se hayan sopesado los beneficios previstos con los posibles riesgos terapéuticos

- en pacientes que presenten un factor de riesgo, en especial aquellos con un estado general de la OMS = 2
- en los pocos casos en los que se prevea que el paciente 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 estos 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) en pacientes que pudieran necesitar un mayor seguimiento o en aquellos que presenten especial riesgo de neutropenia grave.

#### Diarrea tardía

Se debe advertir a los pacientes 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 del tiempo de aparición de la primera deposición líquida fue 5 días después de la perfusión de irinotecán. El paciente debe informar rápidamente a su médico de su aparición y comenzar el tratamiento adecuado inmediatamente.

Los pacientes con un riesgo superior de diarrea son aquellos que han recibido tratamiento previo con radioterapia abdominal/pélvica, los pacientes con hiperleucocitosis basal, los pacientes con un estado general  $\geq 2$  y las mujeres. Si no se trata 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 se debe iniciar inmediatamente un tratamiento antidiarreico adecuado. Este tratamiento antidiarreico será prescrito por el departamento donde se le haya administrado el ciclo de irinotecán. Una vez fuera del hospital, el paciente debe obtener la medicación prescrita para que puedan tratar la diarrea tan pronto como aparezca. Además, debe informar a su médico o al hospital donde se le haya administrado irinotecán de la aparición de dicha diarrea y cuándo ocurre.

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

Si la diarrea va acompañada de neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro junto con el tratamiento antidiarreico.

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

- diarrea acompañada de fiebre
- diarrea grave (que requiera hidratación por vía intravenosa)
- diarrea que persista más de 48 horas después del inicio del tratamiento con loperamida en dosis elevadas.

No se debe administrar loperamida de forma profiláctica, ni siquiera a los pacientes que hayan presentado diarrea tardía en ciclos previos.

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

#### 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 neutropenia grave y diarrea 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 para 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.

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

### Hematología

En los estudios clínicos, la frecuencia de la neutropenia de grados 3 y 4 de la NCI-CTC ha sido significativamente mayor en los pacientes que habían recibido irradiación abdominal/pélvica que en aquellos que no la había recibido. Los pacientes con niveles basales totales de bilirrubina sérica de 1,0 mg/dl o más también han presentado una probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia de grado 3 o 4 en el primer ciclo que aquellos con niveles de bilirrubina sérica menores de 1,0 mg/dl.

Se recomienda realizar hemogramas completos semanales durante el tratamiento con irinotecán. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de neutropenia y de la importancia de la aparición de fiebre. La neutropenia febril (fiebre  $> 38^{\circ}\text{C}$  y recuento de neutrófilos  $\leq 1.000$  células/mm<sup>3</sup>) debe tratarse de urgencia en el hospital con antibióticos intravenosos de amplio espectro.

En los pacientes que han experimentado acontecimientos hematológicos graves se recomienda una reducción de la dosis en los ciclos siguientes (ver sección 4.2).

Existe un mayor riesgo de infecciones y toxicidad hematológica en los pacientes con diarrea grave. En estos pacientes debe realizarse un hemograma completo.

### Insuficiencia hepática

Antes de iniciarse el tratamiento y antes de cada ciclo debe realizarse un control de la función hepática.

En los pacientes con niveles de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el LSN se deben realizar hemogramas completos semanalmente, debido a que esta población presenta un menor aclaramiento de irinotecán (ver sección 5.2) y, por tanto, tiene un mayor riesgo de hematotoxicidad. Los pacientes con niveles de bilirrubina  $> 3$  veces el LSN no deben recibir tratamiento con irinotecán (ver sección 4.3).

### Náuseas y vómitos

Antes de cada tratamiento con irinotecán se recomienda administrar un tratamiento profiláctico con antieméticos. Se han notificado náuseas y vómitos con frecuencia. Los pacientes con vómitos asociados a la diarrea tardía deben ser hospitalizados lo antes posible para recibir tratamiento.

### Síndrome colinérgico agudo

Si aparece el síndrome colinérgico agudo (que se define como diarrea precoz y ciertos síntomas y signos como sudoración, calambres abdominales, miosis y salivación), conviene administrar sulfato de atropina (0,25 mg por vía subcutánea) a menos que existan contraindicaciones clínicas (ver sección 4.8).

Estos síntomas pueden observarse durante la perfusión de irinotecán o poco después de ella; se cree que están relacionados con la actividad anticolinesterasa del compuesto original de irinotecán y se prevé que aparezcan con mayor frecuencia cuanto mayor sea la dosis del fármaco.

Debe tenerse precaución en pacientes con asma. En pacientes que hayan experimentado un síndrome colinérgico agudo y grave, se recomienda el uso profiláctico de sulfato de atropina con las dosis posteriores de irinotecán.

### Trastornos respiratorios

Durante el tratamiento con irinotecán es poco frecuente que aparezca enfermedad pulmonar intersticial en forma de infiltrados pulmonares. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser mortal. Los factores de

riesgo posiblemente asociados con el desarrollo de la enfermedad pulmonar intersticial incluyen el uso de medicamentos neumotóxicos, radioterapia y factores de estimulación de colonias. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes con factores de riesgo por si aparecen síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con irinotecán.

#### Extravasación

Aunque no está demostrado que irinotecán sea una sustancia vesicante, se debe tener precaución para evitar una extravasación y se debe monitorizar la zona de perfusión para detectar cualquier signo de inflamación. Si se da una extravasación, se recomienda lavar bien la zona y aplicar hielo.

#### Pacientes de edad avanzada

Dado que los pacientes ancianos presentan con mayor frecuencia una disminución de las funciones biológicas, en especial de la función hepática, se debe elegir con precaución la dosis de irinotecán en este grupo de población (ver sección 4.2).

#### Enfermedad inflamatoria crónica del intestino y/u obstrucción intestinal

Los pacientes no deben recibir tratamiento con irinotecán hasta que se resuelva la obstrucción intestinal (ver sección 4.3).

#### Función renal

Se han observado aumentos de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico en sangre. Ha habido casos de insuficiencia renal aguda. Por lo general, estos acontecimientos se han atribuido a las complicaciones causadas por infecciones o deshidratación asociada a náuseas, vómitos o diarrea. También se han comunicado casos raros de disfunción renal debida al síndrome de lisis tumoral.

#### Radioterapia

Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal tienen un mayor riesgo de presentar mielodepresión tras la administración de irinotecán. Los médicos deberán tener precaución al tratar a los pacientes que han recibido anteriormente una irradiación extensa (p. ej., >25 % de la médula ósea irradiada en las 6 semanas previas al inicio del tratamiento con irinotecán). Quizá sea necesario realizar ajustes de la dosis en esta población (ver sección 4.2).

#### Trastornos cardiacos

Se han observado acontecimientos isquémicos miocárdicos tras el tratamiento con irinotecán, en su mayoría en pacientes con cardiopatías subyacentes, otros factores de riesgo de trastornos cardiacos o quimioterapia citotóxica previa (ver sección 4.8).

Como consecuencia, se deberá llevar a cabo una estrecha monitorización de los pacientes con factores de riesgo, y deberán tomarse medidas para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej., tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

#### Trastornos vasculares

Irinotecán se ha asociado en raras ocasiones con acontecimientos tromboembólicos (embolia pulmonar, trombosis venosa y tromboembolia arterial) en pacientes que presentaban diversos factores de riesgo además de la neoplasia subyacente.

#### Otros

Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia circulatoria en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada a diarrea y/o vómitos, o septicemia.

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

La administración concomitante de irinotecán con un potente inhibidor (por ejemplo, ketoconazol) o inductor (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, apalutamida) del CYP3A4 puede alterar el metabolismo de irinotecán y se debe evitar (ver sección 4.5).

### Sorbitol

Este medicamento contiene 607,5 mg de sorbitol por cada bolsa de perfusión de 180 ml; 675 mg de sorbitol por cada bolsa de perfusión de 200 ml; 742,5 mg de sorbitol por cada bolsa de perfusión de 220 ml y 810 mg de sorbitol por cada bolsa de perfusión de 240 ml.

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

### Sodio

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

### Glucosa

Este medicamento contiene 8,325 g de glucosa por bolsa de perfusión de 180 ml; 9,250 g de glucosa por bolsa de perfusión de 200 ml; 10,175 g de glucosa por bolsa de perfusión de 220 ml y 11,100 g de glucosa por bolsa de perfusión de 240 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

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

### Usos concomitantes contraindicados (ver sección 4.3)

- Hierba de San Juan:  
disminuye los niveles plasmáticos del metabolito activo de irinotecán, el 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 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.

### Usos concomitantes no recomendados (ver sección 4.4)

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

- Medicamentos inductores potentes del CYP3A4 y/o 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 debido a la disminución de la absorción gastrointestinal de la fenitoína por medicamentos citotóxicos.
- Inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, eritromicina, telitromicina):  
Un estudio ha mostrado que la administración conjunta de ketoconazol dio lugar a una disminución del 87% en el AUC del metabolito APC (derivado del ácido aminopentanoico) y un aumento del 109% en el AUC del SN-38, en comparación con irinotecán administrado solo.
- Inhibidores del UGT1A1 (p. ej., atazanavir, ketoconazol, regorafenib):



Riesgo de aumento de la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo de irinotecán. Los médicos deben tenerlo en cuenta si la combinación es inevitable.

- Otros inhibidores del CYP3A4 (p. ej., crizotinib, idelalisib):  
Riesgo de aumento de la toxicidad de irinotecán debido a la disminución del metabolismo de irinotecán producida por crizotinib o idelalisib.

#### Uso con precaución

- *Antagonistas de la vitamina K:*  
aumento del riesgo de hemorragia y acontecimientos trombóticos en enfermedades tumorales. Si está indicado el uso de un antagonista de la vitamina K, es necesario aumentar la frecuencia de la supervisión del índice internacional normalizado (INR, International Normalised Ratio).

#### Usos concomitantes a tener en cuenta

- *Medicamentos inmunosupresores (p. ej., ciclosporina, tacrolimus):*  
inmunosupresión excesiva con riesgo de proliferación linfocitaria.
- *Agentes bloqueantes neuromusculares:*  
no se puede descartar la interacción entre irinotecán y agentes bloqueantes neuromusculares. Dado que irinotecán tiene actividad anticolinesterasa, los medicamentos con este tipo de actividad pueden prolongar el efecto bloqueante neuromuscular de suxametonio y antagonizar el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes.

#### Otras combinaciones

- 5-Fluoruracilo/ácido folínico:  
la administración concomitante de 5-fluorouracilo/ácido folínico en régimen combinado no altera la farmacocinética de irinotecán.
- Bevacizumab:  
los resultados de un estudio específico de interacciones farmacológicas demostraron que no existe ningún efecto significativo de bevacizumab en la farmacocinética de irinotecán y su metabolito activo SN-38. No obstante, esto no excluye la posibilidad de un aumento de toxicidades debidas a sus propiedades farmacológicas.
- Cetuximab:  
no hay evidencias de que el perfil de seguridad del irinotecán este 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**

### Mujeres en edad fértil/anticonceptivos en hombres y mujeres

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

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de irinotecán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado que irinotecán es embriotóxico y teratógeno. Por tanto, basándose en los resultados de los estudios realizados en animales y en el mecanismo de acción de irinotecán, este fármaco no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea imprescindible.

### Lactancia

En ratas lactantes, se ha detectado 14C-irinotecán en la leche. Se desconoce si irinotecán se excreta en la leche humana. En consecuencia, dado que no se puede excluir el riesgo de reacciones adversas en lactantes, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con irinotecán (ver sección 4.3).

### Fertilidad

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

#### 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. Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar mareos o alteraciones visuales en las 24 horas siguientes a la administración de irinotecán, y se les debe aconsejar que no conduzcan ni operen máquinas si aparecen estos síntomas.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Estudios clínicos

Se han recopilado exhaustivamente los datos relativos a las reacciones adversas de los estudios sobre el cáncer colorrectal metastásico; más adelante se exponen las frecuencias. Se prevé que las reacciones adversas para otras indicaciones sean parecidas a las observadas en el cáncer colorrectal.

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

La neutropenia es un efecto tóxico que limita las dosis. La neutropenia era reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el nadir fue de 8 días con independencia del uso en monoterapia o como tratamiento combinado.

Se observó con mucha frecuencia el síndrome colinérgico agudo transitorio grave.

Los síntomas principales se definieron como diarrea precoz y ciertos síntomas como dolor abdominal, sudoración, miosis y aumento de la salivación, los cuales aparecieron durante la perfusión de irinotecán o en las 24 horas siguientes. Estos síntomas desaparecen tras la administración de atropina (ver sección 4.4).

##### Monoterapia

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

<b>Reacciones adversas notificadas con irinotecán en monoterapia (régimen de 350 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas)</b>		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>	<b>Término preferente</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia
	Muy frecuente	Anemia
	Frecuente	Trombocitopenia
	Frecuente	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Síndrome colinérgico
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
	Muy frecuente	Vómitos
	Muy frecuente	Náuseas

	Muy frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas
	Muy frecuente	Pirexia
	Muy frecuente	Astenia
Exploraciones complementarias	Frecuente	Creatinina elevada en sangre
	Frecuente	Transaminasas (ALT y AST) elevadas
	Frecuente	Bilirrubina en sangre elevada
	Frecuente	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada

#### *Descripción de determinadas reacciones adversas (monoterapia)*

- se ha observado diarrea grave en el 20 % de los pacientes que siguen las recomendaciones para el manejo de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 14 % presenta diarrea grave. La mediana del tiempo de aparición de la primera deposición líquida fue 5 días después de la perfusión de irinotecán.
- las náuseas y los vómitos fueron graves en aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con antieméticos.
- se ha observado estreñimiento en menos del 10 % de los pacientes.
- se ha observado neutropenia en el 78,7 % de los pacientes y esta ha sido grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup>) en el 22,6 % de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 18 % tenía un recuento de neutrófilos menor de 1.000 células/mm<sup>3</sup>, que incluía un 7,6 % con un recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup>. Por lo general se había logrado una recuperación total el día 22.
- se comunicó neutropenia febril en el 6,2 % de los pacientes y en el 1,7 % de los ciclos.
- hubo infecciones en el 10,3 % de los pacientes (el 2,5 % de los ciclos) y estaban acompañados de neutropenia grave en el 5,3 % de los pacientes (el 1,1 % de los ciclos); provocaron la muerte en 2 casos.
- se notificó anemia en el 58,7 % de los pacientes (el 8 % con niveles de hemoglobina < 8 g/dl y el 0,9 % con niveles de hemoglobina < 6,5 g/dl).
- se observó trombocitopenia (< 100.000 células/mm<sup>3</sup>) en el 7,4 % de los pacientes y el 1,8 % de los ciclos, y los recuentos de plaquetas eran ≤ 50.000 células/mm<sup>3</sup> en el 0,9 % y en el 0,2 % de los ciclos. Prácticamente todos los pacientes se habían recuperado el día 22.
- síndrome colinérgico agudo: se observó síndrome colinérgico agudo transitorio grave en el 9 % de los pacientes tratados en monoterapia.
- la astenia fue grave en menos del 10 % de los pacientes tratados en monoterapia. No se ha establecido con claridad la relación causal con irinotecán.
- apareció pirexia en ausencia de infección y sin neutropenia grave concomitante en el 12 % de los pacientes tratados en monoterapia.
- pruebas de laboratorio: Se observaron aumentos transitorios entre leves y moderados de los niveles séricos de transaminasas, de fosfatasa alcalina y de bilirrubina en el 9,2 %, el 8,1 % y el 1,8 % de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas. Se han observado aumentos transitorios entre leves y moderados de los niveles séricos de creatinina en el 7,3 % de los pacientes.

#### *Tratamiento combinado*

Las reacciones adversas descritas en esta sección se refieren a irinotecán.

No existen pruebas de que irinotecán influya en el perfil de seguridad de cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales que se comunicaron fueron las que cabía esperar con cetuximab (como dermatitis acneiforme 88 %). Si desea obtener información sobre las reacciones adversas de irinotecán en combinación con cetuximab, consulte sus respectivas fichas técnicas.

Las reacciones farmacológicas adversas notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán, además de las observadas con capecitabina en monoterapia u observadas con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia, son: *Reacciones farmacológicas adversas muy frecuentes de cualquier grado*: trombosis/embolia; *Reacciones farmacológicas adversas frecuentes de cualquier grado*: reacción de hipersensibilidad, isquemia miocárdica/infarto; *Reacciones farmacológicas adversas frecuentes de grado 3 y 4*: neutropenia febril. Si desea obtener información completa sobre las reacciones adversas de capecitabina, consulte la ficha técnica de capecitabina.

Las reacciones farmacológicas adversas de grados 3 y 4 notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán y bevacizumab, además de las observadas con capecitabina en monoterapia u observadas con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia, son: *Reacciones farmacológicas adversas frecuentes de grado 3 y 4*: neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión e isquemia cardíaca/infarto. Si desea obtener información completa sobre las reacciones adversas de capecitabina y bevacizumab, consulte las fichas técnicas respectivas de capecitabina y bevacizumab.

La hipertensión de grado 3 fue el principal riesgo significativo que se asoció con la adición de bevacizumab al bolo de irinotecán/5-FU/FA. Además, hubo un pequeño aumento en los acontecimientos adversos quimioterápicos de grado 3/4 de diarrea y leucopenia con este régimen en comparación con los pacientes que recibieron únicamente el bolo irinotecán/5-FU/FA. Si desea obtener 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 FA para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

Los datos de seguridad relativos a las reacciones adversas de los estudios clínicos muestran que se han observado con mucha frecuencia efectos adversos posible o probablemente relacionados de grados 3 o 4 de la NCI en las clasificaciones de órganos del sistema MedDRA de Trastornos de la sangre y del sistema linfático, Trastornos gastrointestinales y Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas, que se consideran posible o probablemente relacionadas con la administración de irinotecán, en 145 pacientes tratados con irinotecán en combinación con 5-FU/FA cada 2 semanas a la dosis recomendada de 180 mg/m<sup>2</sup>.

<b>Reacciones adversas notificadas con irinotecán en tratamiento combinado (régimen de 180 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas)</b>		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>	<b>Término preferente</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia
	Muy frecuente	Neutropenia
	Muy frecuente	Anemia
	Frecuente	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Síndrome colinérgico
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
	Muy frecuente	Vómitos
	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas
	Muy frecuente	Astenia

administración	Frecuente	Pirexia
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Transaminasas (ALT y AST) elevadas
	Muy frecuente	Bilirrubina en sangre elevada
	Muy frecuente	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada

#### *Descripción de determinadas reacciones adversas (tratamiento combinado)*

- se ha observado diarrea grave en el 13,1 % de los pacientes que siguen las recomendaciones para el manejo de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 3,9 % presenta diarrea grave.
- se ha observado una menor incidencia de episodios intensos de náuseas y vómitos (el 2,1 % y el 2,8 % de los pacientes, respectivamente).
- se ha observado estreñimiento relacionado con irinotecán y/o loperamida en el 3,4 % de los pacientes.
- se ha observado neutropenia en el 82,5 % de los pacientes y esta ha sido grave (recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>) en el 9,8 % de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 67,3 % tenía un recuento de neutrófilos menor de 1.000 células/mm<sup>3</sup>, que incluía un 2,7 % con un recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>. Por lo general se había logrado una recuperación total tras 7-8 días.
- se comunicó neutropenia febril en el 3,4 % de los pacientes y en el 0,9 % de los ciclos.
- hubo infecciones en el 2 % de los pacientes (el 0,5 % de los ciclos) y estaban acompañados de neutropenia grave en el 2,1 % de los pacientes (el 0,5 % de los ciclos); provocaron la muerte en 1 caso.
- se comunicó anemia en el 97,2 % de los pacientes (el 2,1 % con niveles de hemoglobina  $< 8$  g/dl).
- se observó trombocitopenia ( $< 100.000$  células/mm<sup>3</sup>) en el 32,6 % de los pacientes y en el 21,8 % de los ciclos. No se ha observado trombocitopenia grave ( $< 50.000$  células/mm<sup>3</sup>).
- síndrome colinérgico agudo  
se observó síndrome colinérgico agudo transitorio grave en el 1,4 % de los pacientes que recibieron un tratamiento combinado.
- la astenia fue grave en el 6,2 % de los pacientes que recibieron un tratamiento combinado. No se ha establecido con claridad la relación causal con irinotecán.
- apareció pirexia en ausencia de infección y sin neutropenia grave concomitante en el 6,2 % de los pacientes que recibieron un tratamiento combinado.
- pruebas de laboratorio  
Se observaron niveles séricos transitorios (de grados 1 y 2) de SGPT, de SGOT, de fosfatasa alcalina y de bilirrubina en el 15 %, el 11 %, el 11 % y el 10 % de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas. Se observó el grado 3 transitorio en el 0 %, el 0 %, el 0 % y el 1 % de los pacientes, respectivamente. No se observó ningún grado 4.
- se han notificado casos muy raros de aumentos de amilasa y/o lipasa.
- se han comunicado casos raros de hipopotasemia e hiponatremia, por lo general relacionados con la diarrea y los vómitos.

#### Otras reacciones adversas comunicadas en estudios clínicos con el régimen semanal de irinotecán

En los estudios clínicos con irinotecán se han comunicado los siguientes acontecimientos farmacológicos adicionales: dolor, septicemia, trastorno anorrectal, candidiasis gastrointestinal, hipomagnesemia, erupción cutánea, manifestaciones en la piel, alteración de la marcha, confusión, cefalea, síncope, rubor, bradicardia, infección del tracto urinario, dolor mamario, aumentó de la gamma glutamil transferasa, extravasación, y síndrome de lisis tumoral, trastornos cardiovasculares (angina de pecho, parada cardíaca, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, trastorno vascular periférico, trastorno vascular) y acontecimientos tromboembólicos (trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolia periférica, embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis y muerte súbita) (ver sección 4.4).

#### Vigilancia postcomercialización

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

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Término preferente</b>
Infecciones e infestaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Colitis pseudomembranosa, un caso de los cuales se ha documentado bacteriológicamente (<i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>- Sepsis</li> <li>- Infecciones por hongos*</li> <li>- Infecciones víricas<sup>†</sup></li> </ul>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombocitopenia con anticuerpos antiplaquetarios</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 (provocada por diarrea y vómitos)</li> <li>- Hipovolemia</li> </ul>
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastornos del habla, generalmente de naturaleza transitoria, atribuidos en algunos casos al síndrome colinérgico observado durante la perfusión de irinotecán o poco después de ella</li> <li>- Parestesia</li> <li>- Contracciones musculares involuntarias</li> </ul>
Trastornos cardiacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertensión (durante o después de la perfusión)</li> <li>- Insuficiencia cardiocirculatoria<sup>‡</sup></li> </ul>
Trastornos vasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotensión<sup>†</sup></li> </ul>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durante el tratamiento con irinotecán es poco frecuente que aparezca enfermedad pulmonar intersticial en forma de infiltrados pulmonares. Se han notificado efectos tempranos tales como disnea (ver sección 4.4)</li> <li>- Disnea (ver sección 4.4)</li> <li>- Hipo</li> </ul>
Trastornos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obstrucción intestinal</li> <li>- Íleo: también se han comunicado casos de íleo sin colitis previa</li> <li>- Megacolon</li> <li>- Hemorragia gastrointestinal</li> <li>- Colitis: en algunos casos, la colitis se ha complicado por ulceración, hemorragia, íleo o infección</li> <li>- Tiflitis</li> <li>- Colitis isquémica</li> <li>- Colitis ulcerosa</li> <li>- Enzimas pancreáticas elevadas sintomáticas o asintomáticas</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 cutáneas</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<sup>‡</sup></li> <li>- Insuficiencia renal<sup>‡</sup></li> </ul>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacciones en el lugar de perfusión</li> </ul>
Exploraciones complementarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amilasa elevada</li> <li>- Lipasa elevada</li> <li>- Hipopotasemia</li> <li>- Hiponatremia, en la mayoría de los casos asociada a diarrea y vómitos</li> <li>- Rara vez se han comunicado aumentos de transaminasas (i. e., AST y ALT) en ausencia de metástasis hepáticas progresivas</li> </ul>
<p>* P. ej., neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>, aspergilosis broncopulmonar, candida sistémica.  <sup>†</sup> P. ej., herpes zóster, gripe, reactivación de la hepatitis B, colitis por citomegalovirus.  <sup>‡</sup> 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.</p>	

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## 4.9. Sobredosis

### Síntomas

Se han notificado casos de sobredosificación, que puede ser mortal, a dosis de hasta aproximadamente dos veces la dosis terapéutica recomendada. Las reacciones adversas más significativas fueron la neutropenia y la diarrea graves.

### Tratamiento

No existe ningún antídoto conocido para irinotecán. Deberán proporcionarse los máximos cuidados para prevenir la deshidratación debida a la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citostático inhibidor de la topoisomerasa I, código ATC: L01CE02

### Mecanismo de acción

### Datos experimentales

Irinotecán es un derivado semisintético de la camptotecina. Es un agente antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I. La carboxilesterasa metaboliza en la mayoría de los tejidos el irinotecán a SN-38, que ha demostrado ser más activo que el irinotecán en la topoisomerasa I purificada y más citotóxico para varias líneas de células tumorales murinas o humanas. La inhibición de la ADN topoisomerasa I por parte del irinotecán o el SN-38 induce lesiones en las cadenas simples del ADN

que bloquean la replicación del ADN y son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica se da en función del tiempo y es específica de la fase S.

*In vitro*, la P-glicoproteína MDR no reconoce significativamente al irinotecán y al SN-38, que ejercen efectos citotóxicos sobre líneas celulares resistentes a la doxorubicina y a la vinblastina.

Por otra parte, el irinotecán posee un amplio espectro de actividad antitumoral experimental *in vivo* sobre tumores murinos (adenocarcinoma P03 del canal pancreático, adenocarcinoma mamario MA16/C, adenocarcinomas de colon C38 y C51) y sobre xenoinjertos humanos (adenocarcinoma de colon Co-4, adenocarcinoma mamario Mx-1, adenocarcinomas gástricos ST-15 y SC-16). El irinotecán también es activo sobre los tumores que expresan la P-glicoproteína MDR (leucemias P388 resistentes a vincristina o a doxorubicina).

El efecto farmacológico más relevante de irinotecán, aparte de la actividad antitumoral, es la inhibición de la acetilcolinesterasa.

### Datos clínicos

*En tratamiento combinado como tratamiento de primera línea para el carcinoma colorrectal metastásico*  
*En tratamiento combinado con ácido folínico y 5-fluorouracilo*

Se realizó un estudio de fase III en 385 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo y a quienes se trató con regímenes de administración cada 2 semanas (ver sección 4.2) o de administración semanal. En el régimen de administración cada 2 semanas, el día 1 la administración bisemanal de 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán va seguida de la administración de ácido folínico (200 mg/m<sup>2</sup> perfundidos durante 2 horas) y 5-fluorouracilo (400 mg/m<sup>2</sup> como bolo intravenoso seguido de 600 mg/m<sup>2</sup> perfundidos durante 22 horas). El día 2, el ácido folínico y el 5-fluorouracilo se administran a las mismas dosis y con las mismas pautas posológicas. En el régimen de administración semanal, la administración de 80 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán va seguida de ácido folínico (500 mg/m<sup>2</sup> perfundidos durante 2 horas) y después de 5-fluorouracilo (2.300 mg/m<sup>2</sup> perfundidos durante 24 horas), durante 6 semanas.

En el ensayo sobre el tratamiento combinado en el que se emplearon los 2 regímenes descritos se evaluó la eficacia de irinotecán en 198 pacientes que recibieron tratamiento:

	Regímenes combinados (n=198)		Administración semanal (n=50)		Administración cada 2 semanas (n=148)	
	irinotecán +5-FU/FA	5-FU/FA	irinotecán +5-FU/FA	5-FU/FA	irinotecán +5-FU/FA	5-FU/FA
Tasa de respuesta (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Valor p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediana del tiempo hasta la progresión (meses)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Valor p	p<0,001		NS		p=0,001	
Mediana de la duración de la respuesta (meses)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Valor p	NS		p=0,043		NS	
Mediana de la duración de la respuesta y la estabilización (meses)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Valor p	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediana del tiempo hasta el fracaso del tratamiento (meses)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Valor p	p=0,0014		NS		p<0,001	



Mediana de la supervivencia (meses)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valor p	p=0,028		NS		p=0,041	

5-FU: 5-fluorouracilo

FA: ácido folínico

NS: no significativo

\*: análisis por protocolo de la población

En el régimen de administración semanal, la incidencia de diarrea grave fue del 44,4 % en los pacientes tratados con irinotecán en combinación con 5-FU/FA y del 25,6 % en los pacientes tratados con 5-FU/FA solo. 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/FA y del 2,4 % en los pacientes tratados con 5-FU/FA solo.

Además, la mediana del tiempo hasta el deterioro definitivo del estado general fue significativamente mayor en el grupo que recibió irinotecán en combinación que en el grupo de 5-FU/FA solo (p=0,046).

En este ensayo de fase III se evaluó la calidad de vida empleando el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC. En los grupos de irinotecán el tiempo hasta el deterioro definitivo fue constantemente mayor. La evolución del estado global de salud/calidad de vida fue ligeramente mejor en el grupo de irinotecán en combinación, aunque no fue significativa; ello muestra que la eficacia de irinotecán en combinación puede lograrse sin afectar a la calidad de vida.

#### *En tratamiento combinado con bevacizumab*

En un ensayo clínico aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con producto activo y de fase III se evaluó bevacizumab en combinación con irinotecán/5-FU/FA como tratamiento de primera línea para el carcinoma metastásico de colon o recto (estudio AVF2107g). La adición de bevacizumab a la combinación de irinotecán/5-FU/FA resultó en un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global. El beneficio clínico, medido con la supervivencia global, se observó en todos los subgrupos preestablecidos de pacientes, incluidos los definidos por edad, sexo, estado general, ubicación del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica. Consultar también la ficha técnica de bevacizumab. En la siguiente tabla se resumen los resultados relativos a la eficacia del estudio AVF2107g.

<b><u>AVF2107g</u></b>		
	<b><u>Grupo 1</u></b>	<b><u>Grupo 2</u></b>
	<b><u>Irinotecán/5-FU/FA + placebo</u></b>	<b><u>Irinotecán/5FU/FA + bevacizumab<sup>a</sup></u></b>
Número de pacientes	411	402
Supervivencia global		
Mediana del tiempo (meses)	15,6	20,3
Intervalo de confianza del 95 %	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Cociente de riesgos instantáneos <sup>b</sup>		0,660
Valor p		0,00004
Supervivencia sin progresión		
Mediana del tiempo (meses)	6,2	10,6
Cociente de riesgos instantáneos		0,54

Valor p		< 0,0001
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	34,8	44,8
IC 95 %	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Valor p		0,0036
Duración de la respuesta		
Mediana del tiempo (meses)	7,1	10,4
Percentil 25–75 (meses)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

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

<sup>b</sup>Relativo al grupo de control.

#### En tratamiento combinado con cetuximab

EMR 62 202-013: En este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica se comparó la combinación de cetuximab e irinotecán más perfusión de 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/FA) (599 pacientes) con la misma quimioterapia sola (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores de tipo KRAS no mutado constituía el 64 % de la población con estado de KRAS evaluable.

En la siguiente tabla se resumen los datos relativos a la eficacia obtenidos en este estudio:

Variable/estadística	Población total		Población con KRAS no mutado	
	Cetuximab más FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab más FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
<b>TRO</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>SSP</b>				
Cociente de riesgos instantáneos (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/FA; TRO = tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o parcial); SSP = tiempo de supervivencia sin progresión

#### En tratamiento combinado con capecitabina

Los datos de un estudio aleatorizado y controlado de fase III (CAIRO) respaldan el uso de una dosis inicial de capecitabina de 1.000 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecán para el tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se asignó aleatoriamente a los 820 pacientes bien un tratamiento secuencial (n=410) o bien un tratamiento combinado (n=410). El tratamiento secuencial consistió en un tratamiento de primera línea con capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días), irinotecán de segunda línea (350 mg/m<sup>2</sup> el día 1) y una combinación de tercera línea de capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> el día 1). El tratamiento combinado consistió en un tratamiento de primera línea de capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) combinado con irinotecán (250 mg/m<sup>2</sup> el día 1) (XELIRI) y capecitabina de segunda línea (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) más oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> el día 1).

Todos los ciclos de tratamiento se administraron en intervalos de 3 semanas. Con el tratamiento de primera línea, la mediana de la supervivencia sin progresión en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC 95 %, 5,1-6,2 meses) con la monoterapia de capecitabina y de 7,8 meses (IC 95 %, 7,0-8,3 meses) con XELIRI (p=0,0002).

Los datos de un análisis provisional de un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase II (AIO KRK 0604) respaldan el uso de una dosis inicial de capecitabina de 800 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab para el tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se asignó aleatoriamente a 115 pacientes un tratamiento con capecitabina combinada con irinotecán (XELIRI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguidos de un período de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m<sup>2</sup> perfundidos durante 30 minutos el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg perfundidos durante 30-90 minutos el día 1 cada 3 semanas); se asignó aleatoriamente a un total de 118 pacientes un tratamiento con capecitabina combinada con oxaliplatino más bevacizumab: capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguidos de un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> perfundidos durante 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg perfundidos durante 30-90 minutos el día 1 cada 3 semanas). La supervivencia sin progresión a los 6 meses en la población por intención de tratar fue del 80 % (XELIRI más bevacizumab) frente al 74 % (XELOX más bevacizumab). La tasa de respuesta global (respuesta completa más respuesta parcial) fue del 45 % (XELOX más bevacizumab) frente al 47 % (XELIRI más bevacizumab).

*En monoterapia como tratamiento de segunda línea para el carcinoma colorrectal metastásico*

Se han realizado estudios clínicos de fase II/III con el régimen de administración cada 3 semanas en más de 980 pacientes con cáncer colorrectal metastásico en quienes había fracasado un régimen previo de 5-FU. La eficacia de irinotecán se ha evaluado en 765 pacientes que presentaban una progresión documentada con 5-FU en el momento de inscribirse en el estudio.

	Fase III					
	Irinotecán frente a cuidados complementarios			Irinotecán frente a 5-FU		
	Irinotecán n=183	Cuidados complementarios n=90	Valor p	Irinotecán n=127	5-FU n=129	Valor p
Supervivencia sin 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 la supervivencia (meses)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: no aplicable

\*: diferencia estadísticamente significativa

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

Asimismo, se realizaron estudios no comparativos de fase II en 304 pacientes tratados con un régimen de administración semanal, a dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> perfundidos durante 90 minutos durante 4 semanas consecutivas seguidos de un descanso de 2 semanas. En esos estudios, la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 17 semanas y la mediana de la supervivencia fue de 10 meses. Se ha observado un perfil de seguridad parecido en el régimen de administración semanal en 193 pacientes con una dosis inicial de 125 mg/m<sup>2</sup>, en comparación con el régimen de administración cada 3 semanas. La mediana del tiempo de aparición de la primera deposición líquida fue 11 días.

*En combinación con cetuximab tras el fracaso de un tratamiento citotóxico que incluyera irinotecán*

En dos estudios clínicos se ha investigado la eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán. Se administró el tratamiento combinado a un total de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que expresaba el EGFR en quienes había fracasado recientemente un tratamiento citotóxico que incluyera irinotecán y que tenían un estado general de Karnofsky mínimo de 60, aunque la mayoría tenía un estado general de Karnofsky  $\geq 80$ .

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

IMCL CP02-9923: En este estudio sin enmascaramiento y de grupo único se investigó el tratamiento combinado en 138 pacientes.

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

Estudio	N	TRO		TCE		SSP (meses)		SG (meses)	
		n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	Mediana	IC 95 %	Mediana	IC 95 %
<b>Cetuximab + irinotecán</b>									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCLCP02 -9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
<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; TCE = tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable durante un mínimo de 6 semanas); TRO = tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o parcial); SG = tiempo de supervivencia global; SSP = supervivencia sin progresión

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán fue superior a la de la monoterapia con cetuximab, en términos de la tasa de respuesta objetiva (TRO), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y la supervivencia sin progresión (SSP). En el ensayo aleatorizado, no se demostró ningún efecto sobre la supervivencia global (cociente de riesgos instantáneos 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 sobre el metabolismo y el equilibrio de la masa con el fármaco marcado con  $^{14}\text{C}$  han mostrado que más del 50 % de una dosis de irinotecán administrada por vía intravenosa se elimina inalterada, con un 33% en las heces, principalmente a través de la bilis, y un 22 % en orina.

Cada una de las dos vías metabólicas abarca al menos un 12 % de la dosis:

- hidrólisis por parte de la carboxilesterasa al metabolito activo SN-38; este se elimina principalmente por glucuronidación, y posteriormente por excreción biliar y renal (menos del 0,5 % de la dosis de irinotecán). Probablemente después el glucurónido de SN-38 se hidrolice en el intestino
- oxidación promovida por las enzimas del citocromo P450 3A que da lugar a la apertura del anillo piperidínico externo y la formación de APC (un derivado del ácido aminopentanoico) y NPC (un derivado de amina primaria) (ver sección 4.5).

El irinotecán inalterado es el más abundante en el plasma, seguido de APC, glucurónido de SN-38 y SN-38. Sólo el SN-38 posee 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 medio fue de 15 l/h/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. SN-38 mostró un perfil de eliminación bifásico, con una semivida de eliminación terminal media de 13,8 horas.

El aclaramiento de irinotecán se reduce en aproximadamente un 40% en pacientes con bilirrubinemia entre 1,5 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 diversas pautas y distintas dosis en ensayos de fase II. Los parámetros farmacocinéticos estimados con un modelo tricompartmental fueron similares a los observados en los estudios de fase I. En todos los estudios se demostró que la exposición a irinotecán (CPT-11) y SN-38 aumenta de forma proporcional a la dosis administrada de CPT-11; la farmacocinética de ambos es independiente del número de ciclos previos y de la pauta 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.

### *Pacientes con actividad UGT1A1 reducida:*

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

Los pacientes que son metabolizadores lentos de UGT1A1 (por ejemplo, homocigotos para las variantes UGT1A1 \* 28 o \* 6) tienen un mayor riesgo de reacciones adversas graves como neutropenia y diarrea tras la administración de irinotecán, como consecuencia de la acumulación de SN-38. Según los datos de varios

metanálisis, el riesgo es mayor para los pacientes que reciben dosis de irinotecán > 180 mg / m<sup>2</sup>. (ver sección 4.4).

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

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Irinotecán y SN-38 han demostrado ser mutágenos *in vitro* en el test de aberración cromosómica sobre células de CHO, así como en el test *in vivo* del micronúcleo en ratones.

No obstante, se ha observado que no poseen potencial mutágeno en el test de Ames.

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

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

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

#### Reproducción

Irinotecán fue teratógeno en ratas y conejos a dosis menores de la dosis terapéutica en humanos. En ratas, las crías nacidas de animales tratados que presentaban anomalías externas tenían una fecundidad disminuida. Esto no se observó en las crías de morfología normal. En las ratas preñadas hubo una disminución del peso placentario y en las crías hubo una reducción de la viabilidad fetal y un aumento de las anomalías en el comportamiento.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Glucosa (E620)  
Sorbitol (E420)  
Ácido (S-)láctico (E270)  
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH) (E524)  
Ácido clorhídrico concentrado (para ajuste de pH) (E507)  
Agua

### 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento está listo para usarse y no debe mezclarse con otros medicamentos.

### 6.3. Periodo de validez

2 años.

Una vez abierta, la bolsa de perfusión debe utilizarse inmediatamente.

#### 6.4. Precauciones especiales de conservación

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

#### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Irinotecán SUN 1,5 mg/ml solución para perfusión se presenta estéril en bolsas de perfusión no- PVC flexible multicapa (NEXCEL™ M312 película de poliolefina transparente de 5 capas, de 190 micras. Estructura: exterior a interior-CPET/tie/PE/tie/EPC) que están envueltas en una bolsa de aluminio. El tapón de la bolsa de perfusión consiste en un puerto perforable con una junta de clorobutilo (sin látex), y el tubo conector es de policarbonato.

Irinotecán SUN 1,5 mg/ml solución para perfusión se presenta en estuches, cada uno de los cuales contiene 1, 5 o 10 bolsas de perfusión de dosis única de 180 ml, 200 ml, 220 ml o 240 ml, respectivamente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

##### Manipulación

- calcule la dosis y decida qué tamaño de bolsa de perfusión de Irinotecán SUN se necesita
- inspeccione el embalaje del producto para detectar cualquier desperfecto. No lo utilice si hay indicios de adulteración
- ponga la etiqueta específica del paciente en el embalaje.

##### *Extracción de la bolsa de perfusión del embalaje e inspección de la bolsa de perfusión*

- retire el embalaje desde la hendidura. No utilice el medicamento si el embalaje está abierto o dañado
- extraiga la bolsa de perfusión del embalaje
- utilícela únicamente si la bolsa de perfusión y el precinto están intactos. Antes de administrar el medicamento, compruebe que no hay pequeñas filtraciones comprimiendo con fuerza la bolsa. Si se advierte alguna filtración, deseche la bolsa y la solución, ya que puede haberse perdido la esterilidad
- es necesario inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales para detectar cualquier partícula o decoloración antes de su administración. Si advierte la presencia de partículas y decoloración, no lo administre.

##### *Administración*

- rompa el precinto del tapón aplicando presión en un lateral con la mano
- conecte, empleando la técnica aséptica, el equipo de administración estéril
- consulte las instrucciones de uso que lleva el equipo de administración.

##### *Precauciones*

- no utilizar en una conexión en serie
- no introducir aditivos en la bolsa de perfusión
- la solución para perfusión está lista para usarse y no debe mezclarse con otros medicamentos
- Irinotecán SUN solución para perfusión es exclusivamente para un solo uso.

Se debe suministrar al personal el material de manipulación adecuado, como batas de manga larga, mascarillas protectoras, gorros, gafas de seguridad, guantes estériles de un solo uso, cubiertas de protección para la zona de trabajo y bolsas de recogida de residuos.

Las mujeres embarazadas no deben manipular preparaciones citotóxicas.

Si el producto entra en contacto con los ojos, puede provocar una intensa irritación. En ese caso, lávese los ojos de inmediato con agua abundante. Consulte a un médico si la irritación persiste. Si la solución entra en contacto con la piel, enjuague la zona afectada con agua abundante. Las excreciones y los vómitos deben manipularse con precaución.

### Eliminación

La eliminación del producto no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él debe realizarse de acuerdo con la normativa local relativa a los medicamentos citotóxicos.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Países Bajos

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

85081

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

Mayo 2020

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

Febrero 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).