

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irinotecán Aurovitas 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada vial de 2 ml, de 5 ml, de 15 ml o de 25 ml de Irinotecán Aurovitas contiene 40 mg, 100 mg, 300 mg o 500 mg de hidroclicloruro de irinotecán como trihidrato, respectivamente.

Excipientes con efecto conocido:

Sorbitol E420

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

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

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Sólo para adultos. Después de la dilución, la solución para perfusión de irinotecán se debe perfundir en una vena periférica o central.

Dosis recomendada

En monoterapia (en pacientes previamente tratados)

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

En terapia combinada (en 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 hidroclicloruro de irinotecán trihidrato es de 180 mg/m², administrados en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un periodo de 30 a 90 minutos, seguido de perfusión con ácido folínico y 5-fluorouracilo.

Para la posología y forma de administración concomitante de cetuximab, ver 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 las secciones correspondientes en la ficha técnica de capecitabina.

Ajustes de dosis

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

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 hidroclicloruro de irinotecán trihidrato 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 este medicamento.

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

Duración del tratamiento

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: En pacientes con un estado general de la OMS ≤ 2 , la dosis inicial de irinotecán se debe determinar en función de los niveles de bilirrubina en sangre (hasta 3 veces el límite superior del rango normal [LSN]). En estos pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina superior al 50%, se reduce el aclaramiento de irinotecán (ver sección 5.2) y, por tanto, aumenta el riesgo de toxicidad hematológica. Por consiguiente, en este grupo de población se deben realizar recuentos sanguíneos completos semanalmente.

- En pacientes con un nivel de bilirrubina hasta 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN), la dosis recomendada de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato es de 350 mg/m².
- En pacientes con un nivel de bilirrubina de entre 1,5 a 3 veces el LSN, la dosis recomendada de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato es de 200 mg/m².
- Los pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el LSN, no deben ser tratados con irinotecán (ver secciones 4.3 y 4.4).

No 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 este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 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 intensa (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 secciones 4.4 y 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 OMS >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, consultar las fichas técnicas 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 se prescribirá en los siguientes casos sólo tras haber analizado el beneficio esperado frente a los posibles riesgos terapéuticos:

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

Cuando irinotecán se administra en monoterapia, habitualmente 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 hidrocóloruro de irinotecán trihidrato. 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, en pacientes con estado general de la OMS grado ≥ 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 comenzar a beber grandes cantidades 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 el ciclo de hidrocóloruro de irinotecán trihidrato. Una vez fuera del hospital, los pacientes deben obtener la medicación prescrita para que puedan tratar la diarrea tan pronto como aparezca. Además, deben informar inmediatamente a su médico o al hospital donde se le haya administrado el hidrocóloruro de irinotecán trihidrato, 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. Loperamida no deberá administrarse a estas dosis durante más de 48 horas consecutivas debido al riesgo de provocar íleo paralítico, ni tampoco durante menos de 12 horas.

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

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

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

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

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

Hematología

En estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 del NCI CTC ha sido significativamente mayor en pacientes que recibieron previamente irradiación pélvica/abdominal que en aquellos 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 probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia de grado 3 ó 4 en el primer ciclo que aquellos con niveles de bilirrubina inferiores a 1,0 mg/dl.

Durante el tratamiento con irinotecán, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de neutropenia y de la importancia de la aparición de fiebre.

Toda neutropenia febril (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ y recuento de neutrófilos ≤ 1.000 células/ mm^3) debe ser urgentemente tratada en un hospital, con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa.

En pacientes con acontecimientos adversos graves de tipo hematológico, se recomienda reducir la dosis en administraciones posteriores (ver sección 4.2).

En pacientes con diarrea grave hay mayor riesgo de infecciones y de toxicidad hematológica. En pacientes con diarrea grave, se debe realizar un recuento completo de las células sanguíneas.

Insuficiencia hepática

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

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

Náuseas y vómitos

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

Síndrome colinérgico agudo

En caso de síndrome colinérgico agudo (definido como diarrea temprana y diversos signos y síntomas como sudoración, dolor abdominal, 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).

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

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

Trastornos respiratorios

Es poco común la aparición de enfermedad pulmonar intersticial con el desarrollo 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 de crecimiento. Los pacientes expuestos a los factores de riesgo se deberán controlar cuidadosamente por si aparecen síntomas respiratorios, antes y durante el tratamiento con irinotecán.

Extravasación

Aunque irinotecán no es un vesicante conocido, se debe tener precaución para evitar una extravasación y la zona de perfusión se debe supervisar en busca de signos de inflamación. Si se produce una extravasación, se recomienda lavar bien la zona y aplicar hielo.

Personas de edad avanzada

Dada la mayor frecuencia de una disminución de las funciones biológicas, en especial la función hepática, la elección de la dosis en esta población se debe realizar con precaución (ver sección 4.2).

Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal

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

Función renal

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

Radioterapia

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

Trastornos cardíacos

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

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

Trastornos vasculares

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

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/m² 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).

Otros

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).

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

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)

Hierba de San Juan: reducción en los niveles plasmáticos del metabolito activo de irinotecán, el SN-38. En un estudio farmacocinético reducido (n=5), en el que se administraron conjuntamente 350 mg/m² de irinotecán y 900 mg de Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se observó una reducción del 42% en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de irinotecán, el SN-38. Por lo tanto, no se debe administrar Hierba de San Juan simultáneamente con irinotecán.

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

Uso concomitante no recomendado (ver sección 4.4)

La administración simultánea 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 (p. ej., 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 potentes 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).

Uso concomitante 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-Fluorouracilo/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 de 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

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

Hay datos limitados del uso de irinotecán en mujeres embarazadas. Irinotecán ha demostrado ser embriotóxico y teratógeno en animales (ver sección 5.3). En consecuencia, de acuerdo a los resultados de los estudios en animales y al mecanismo de acción de irinotecán, no se debe utilizar irinotecán durante el embarazo a menos que sea estrictamente 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 hay datos del efecto de irinotecán sobre la fertilidad en humanos. Los efectos adversos de irinotecán sobre la fertilidad de la descendencia se han documentado en animales (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. Se debe advertir a los pacientes de la posibilidad de mareos o alteraciones visuales en las 24 horas siguientes a la administración de irinotecán, siendo aconsejable no conducir vehículos ni manejar maquinaria si aparecen dichos síntomas.

4.8. Reacciones adversas

ESTUDIOS CLÍNICOS

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

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

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

Se observó muy frecuentemente síndrome colinérgico agudo transitorio grave.

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

MONOTERAPIA

Se han notificado las siguientes reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de irinotecán en 765 pacientes a la dosis recomendada de 350 mg/m² en monoterapia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas notificadas con irinotecán en monoterapia (350 mg/m² cada 3 semanas)		
Clasificación por grupos y sistemas (SOC) de MedDRA	Frecuencia	Término preferido (PT)
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia
	Muy frecuente	Anemia
	Frecuente	Trombocitopenia
	Frecuente	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Síndrome colinérgico
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
	Muy frecuente	Vómitos
	Muy frecuente	Náuseas
	Muy frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas
	Muy frecuente	Pirexia
	Muy frecuente	Astenia
Exploraciones complementarias	Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre
	Frecuente	Aumento de las transaminasas (ALT y AST)

	Frecuente	Aumento de la bilirrubina en sangre
	Frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (monoterapia)

Se observó **diarrea grave** en el 20% de los pacientes que siguen las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 14% tiene diarrea grave. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas fue el día 5 tras la perfusión de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato.

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

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

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

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

Aparecieron **infecciones** en aproximadamente el 10,3% de los pacientes (2,5% de los ciclos) y se asociaron con neutropenia grave en aproximadamente el 5,3% de los pacientes (1,1% de los ciclos), resultando en muerte en 2 casos.

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

Se observó **trombocitopenia** (≤ 100.000 células/mm³) en el 7,4% de los pacientes y el 1,8% de los ciclos con recuentos de plaquetas ≤ 50.000 /mm³ en el 0,9% de los pacientes y en el 0,2% de los ciclos. Casi todos los pacientes mostraron una recuperación el día 22.

Síndrome colinérgico agudo

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

La **astenia** fue grave en menos del 10% de los pacientes tratados en monoterapia. No se ha establecido claramente una relación causal con irinotecán.

Se produjo **pirexia** en ausencia de infección y sin neutropenia grave concomitante, en el 12% de los pacientes tratados en monoterapia.

Pruebas de laboratorio

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

Se han observado aumentos de leves a moderados y transitorios 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 a 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 más información sobre las reacciones adversas de irinotecán en combinación con cetuximab, ver también la ficha técnica de este medicamento.

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

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

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

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

Los datos de seguridad de las reacciones adversas de los estudios clínicos demuestran que se observaron muy frecuentemente acontecimientos adversos de grado 3 ó 4 del NCI posible o probablemente relacionados de las clases trastornos de la sangre y del sistema linfático, gastrointestinales y de la piel y del tejido subcutáneo según la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA.

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

Reacciones adversas notificadas con irinotecán en combinada (180 mg/m² cada 2 semanas)		
Clasificación por grupos y sistemas (SOC) de MedDRA	Frecuencia	Término preferido (PT)
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema	Muy frecuente	Trombocitopenia

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (terapia combinada)

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

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

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

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

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

Se produjeron **infecciones** en aproximadamente el 2% de los pacientes (0,5% de los ciclos) y se asociaron con neutropenia grave en aproximadamente el 2,1% de los pacientes (0,5% de los ciclos), y fue mortal en 1 caso.

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

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

Síndrome colinérgico agudo

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

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

Se produjo **pirexia sin infección** y sin neutropenia grave concomitante, en el 6,2% de los pacientes tratados en terapia combinada.

Pruebas de laboratorio

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

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

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

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

En estudios clínicos con irinotecán se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales relacionados con el fármaco: dolor, sepsis, trastornos anorrectales, candidiasis gastrointestinal, hipomagnesemia, erupción cutánea, manifestaciones en la piel, alteración de la marcha, confusión, cefalea, síncope, enrojecimiento, bradicardia, infección del tracto urinario, dolor de pecho, aumento de la gamma glutamil transferasa, extravasación, 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 POSTAUTORIZACIÓN

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

Clasificación por grupos y sistemas (SOC) de MedDRA	Término preferido (PT)
Infecciones e infestaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Colitis pseudomembranosa una de los cuales se ha documentado bacteriológicamente (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepsis • Infecciones por hongos^a • Infecciones víricas^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia con anticuerpos antiplaquetarios
Trastornos del sistema inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad • Reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<ul style="list-style-type: none"> • Deshidratación (debida a diarrea y vómitos) • Hipovolemia
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos del habla generalmente transitorios; en algunos casos, este efecto se atribuyó al síndrome colinérgico observado durante o poco después de la perfusión de irinotecán • Parestesia • Contracciones musculares involuntarias
Trastornos cardiacos	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión (durante o después de la perfusión) • Insuficiencia cardiocirculatoria*
Trastornos vasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<ul style="list-style-type: none"> • La enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta como infiltrados pulmonares, es poco frecuente durante el tratamiento con irinotecán; se han notificado efectos tempranos como disnea (ver sección 4.4). • Disnea (ver sección 4.4) • Hipo
Trastornos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción intestinal • Íleo: se han notificado casos de íleo no precedidos de colitis • Megacolon • Hemorragia gastrointestinal • Colitis; en algunos casos, la colitis se complicó por ulceración, hemorragias, íleo o infección • Tiflitis • Colitis isquémica • Colitis ulcerosa • Elevación sintomática o asintomática de las enzimas pancreáticas • Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares	<ul style="list-style-type: none"> • Esteatosis hepática • Esteatohepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> • Calambres
Trastornos renales y urinarios	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda generalmente en pacientes con infección y/o con pérdida de volumen por toxicidad gastrointestinal grave* • Insuficiencia renal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en el lugar de la perfusión
Exploraciones complementarias	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la amilasa • Aumento de la lipasa • Hipopotasemia • Hiponatremia relacionada principalmente con diarrea y vómitos • Muy raramente se han notificado aumentos de las transaminasas (AST y ALT) en ausencia de metástasis hepática progresiva
<p>* 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> <p>^a P. ej., neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>, aspergilosis broncopulmonar, candida sistémica.</p> <p>^b P. ej., herpes zóster, gripe, reactivación de la hepatitis B, colitis por citomegalovirus.</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.

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

No existe antídoto conocido para irinotecán. Debe instaurarse un tratamiento intensivo de soporte para prevenir la deshidratación producida por la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, Código ATC: 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. Se metaboliza en la mayoría de los tejidos por la carboxilesterasa a SN-38, que mostró ser 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 en el ADN monocatenario, que bloquean la horquilla de replicación del ADN y son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica fue dependiente del tiempo y 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.

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

Además de la actividad antitumoral de irinotecán, el efecto farmacológico más relevante de irinotecán 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-fluoracilo

Se realizó un estudio de fase III en 385 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían sido tratados previamente, a los que se trató con un régimen de tratamiento cada 2 semanas (ver sección 4.2) o un régimen de tratamiento semanal. En el régimen de tratamiento cada 2 semanas, el día 1 se administraron 180 mg/m² de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato una vez cada 2 semanas, seguido de una perfusión de ácido folínico (200 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y 5-fluorouracilo (400 mg/m², administrados mediante bolo intravenoso, seguido de 600 mg/m² en perfusión intravenosa durante 22 horas). El día 2 se administró ácido folínico y 5-fluorouracilo con las mismas dosis y pautas posológicas. En el régimen de administración semanal, se administraron 80 mg/m² de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato seguido de una perfusión de ácido folínico (500 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y después de 5-fluorouracilo (2.300 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 24 horas) durante 6 semanas.

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

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

Mediana del tiempo hasta el fracaso del tratamiento (meses)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Valores de p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediana de la supervivencia (meses)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valores de p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracilo

AF: ácido folínico

NS: no significativo

*: Análisis de población por protocolo

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

Adicionalmente, la mediana del tiempo hasta el deterioro definitivo del estado funcional fue significativamente más larga en el grupo que recibió irinotecán en combinación con 5FU/AF que en el grupo que recibió sólo 5FU/AF (p=0,046).

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

En terapia combinada con bevacizumab

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

	AVF2107g	
	Brazo 1 Irinotecán/5FU/AF +Placebo	Brazo 2 Irinotecán/5FU/AF +Avastin ^a
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
Razón de riesgo ^b		0,660
Valor de p		0,00004
Supervivencia libre de progresión		
Mediana del tiempo (meses)	6,2	10,6
Razón de riesgo		0,54
Valor de p		<0,0001
Tasa de respuesta total		
Tasa (%)	34,8	44,8
IC 95%	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Valor de 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

^a 5 mg/kg cada 2 semanas.

^b relativo al brazo de control.

En terapia combinada con cetuximab

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

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

Variable/estadística	Población general		Población con KRAS no mutado	
	Cetuximab más FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab más FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (IC 95%)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
Valor de p	0,0038		0,0025	
PFS				
Razón de riesgo (IC 95%)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
Valor de p	0,0479		0,0167	

IC: intervalo de confianza; FOLFIRI: irinotecán más 5FU/AF; ORR: tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o parcial); PFS: tiempo de supervivencia libre de progresión.

En terapia combinada con capecitabina

Los datos de un ensayo de fase III (CAIRO) controlado y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a una dosis inicial de 1.000 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizó a 820 pacientes para recibir un tratamiento secuencial (n=410) o un tratamiento de combinación (n=410). El tratamiento secuencial consistía en tratamiento en primera línea con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecán (350 mg/m² en el día 1) y tratamiento combinado en tercera línea de capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1). El tratamiento de combinación consistió en tratamiento de primera línea con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) combinado con irinotecán (250 mg/m² en el día 1) (XELIRI) y en segunda línea con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) junto con oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados a intervalos de 3 semanas. En el tratamiento en primera línea la mediana de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC del 95%: 5,1-6,2 meses) con capecitabina en monoterapia y de 7,8 meses (IC del 95%: 7,0-8,3 meses; p=0,0002) con XELIRI.

Los datos procedentes de un análisis intermedio en un ensayo de fase II (AIO KRK 0604) controlado, multicéntrico y aleatorizado, apoyan el uso de capecitabina a la dosis inicial de 800 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizó a 115 pacientes para recibir tratamiento con capecitabina en combinación con irinotecán (XELIRI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de un periodo de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m² en perfusión durante 30 minutos, el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión durante 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con capecitabina en combinación con oxaliplatino más bevacizumab: capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un periodo de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² en perfusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). La supervivencia libre de progresión a los 6 meses en la población por intención de tratar fue de un 80% (XELIRI más bevacizumab) frente a un 74% (XELOX más bevacizumab). La tasa de respuesta global (respuesta total más respuesta parcial) fue de un 45% (XELOX más bevacizumab) frente a un 47% (XELIRI más bevacizumab).

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

Se han realizado ensayos clínicos de fase II/III con pauta de administración cada 3 semanas en más de 980 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no respondieron a un tratamiento previo con 5-fluorouracilo. La eficacia de irinotecán se evaluó en 765 pacientes con progresión documentada de la enfermedad con 5FU al inicio del estudio.

	Fase III					
	Irinotecán frente a cuidados de soporte			Irinotecán frente a 5FU		
	Irinotecán n=183	Cuidados de soporte n=90	valor p	Irinotecán n=127	5FU n=129	valor p
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses (%)	NP	NP		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

NP: No procede.

*: Diferencia estadísticamente significativa.

En los estudios de fase II, realizados en 455 pacientes con la pauta de administración cada 3 semanas, la supervivencia libre de 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.

Adicionalmente, se llevaron a cabo estudios no comparativos de fase II en 304 pacientes con pauta de administración semanal, a una dosis de 125 mg/m² administrado en perfusión intravenosa de 90 minutos durante 4 semanas consecutivas seguidas de 2 semanas de descanso. En estos 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 similar con el régimen de administración semanal en 193 pacientes con una dosis inicial de 125 mg/m² comparado con el régimen de administración cada 3 semanas. La mediana del tiempo de aparición de la primera deposición líquida fue al día 11.

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

Se investigó la eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán en dos ensayos clínicos. Recibieron el tratamiento combinado un total de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del EGFR en los que previamente había fracasado un tratamiento citotóxico que incluía irinotecán. Estos pacientes presentaban un estado funcional de Karnofsky mínimo de 60, pero la mayoría de los que recibieron el tratamiento de combinación tenía una puntuación mayor o igual a 80

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

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

Los datos de eficacia de estos estudios se resumen en la tabla siguiente:

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

IC: intervalo de confianza; DCR: tasa del control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable durante al menos 6 semanas); ORR: tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial); OS: tiempo de supervivencia global; PFS: supervivencia libre de progresión.

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán fue superior a la de cetuximab en monoterapia, en términos de tasa de respuesta objetiva (OOR), tasa de control de la enfermedad (DCR) y supervivencia libre de progresión. 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/m², 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/m² cada tres semanas, mostró un volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ss}) de 157 l/m². *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 ¹⁴C 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).

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/m² cada tres semanas, irinotecán mostró un perfil de eliminación bifásico o trifásico. El aclaramiento plasmático medio fue de 15 l/h/m². La semivida plasmática media de la primera fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, la de la segunda fase de 2,5 horas y la semivida de la fase terminal fue de 14,2 horas. 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/m² da lugar a una exposición plasmática del fármaco comparable a la observada con dosis de 350 mg/m² 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 reducida de la UGT1A1

La uridina difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) participa en la desactivación metabólica del SN-38, el metabolito activo de irinotecán, a glucurónido SN-38 inactivo (SN-38G). El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que resulta en capacidades metabólicas variables entre individuos. Las variantes genéticas de UGT1A1 mejor caracterizadas son UGT1A1*28 y UGT1A1*6. Estas variantes y otras deficiencias congénitas en la expresión del gen UGT1A1 (como el síndrome de Gilbert y el síndrome de Crigler-Najjar) se asocian con una actividad reducida 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 graves como neutropenia y diarrea después del tratamiento con irinotecán, como consecuencia de la acumulación de SN-38. De acuerdo con los datos de varios metaanálisis, el riesgo es mayor en pacientes que reciben dosis de irinotecán >180 mg/m² (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 8-20% en la población europea, africana, del Cercano Oriente y latina. La variante *6 está prácticamente ausente en estas poblaciones. En la población de Asia oriental, la frecuencia de *28/*28 es de aproximadamente del 1-4%, del 3-8% para *6/*28 y del 2-6% para *6/*6. En la población de Asia central y meridional, la frecuencia de *28/*28 es de alrededor del 17%, del 4% para *6/*28 y del 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 de ovario de hámster chino, así como en el test *in vivo* del micronúcleo en ratón.

Sin embargo, se ha demostrado que carecen completamente de potencial mutagénicos en el test de Ames.

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

Se han realizado estudios de toxicidad 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 era dependiente de la dosis y reversible.

Reproducción

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol E420

Ácido láctico

Hidróxido de sodio (para pH 3,5)

Ácido clorhídrico (para ajustar a pH 3,5, cuando sea necesario)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

Vial cerrado

3 años.

Tras la apertura del vial

El contenido del vial se debe usar inmediatamente tras la primera apertura del vial.

Después de la dilución

Se ha demostrado la estabilidad física y química en uso del producto tras dilución en las soluciones para perfusión recomendadas (ver sección 6.6) durante 24 horas a 30°C y durante 48 horas a 2-8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que los métodos de apertura y dilución prevengan el riesgo de contaminación microbiológica, el producto se debe utilizar inmediatamente después de la dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

No congelar.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio topacio (tipo I) con tapón de goma de bromobutilo y cápsula metálica (aluminio) con un disco de polipropileno. El vial se acondicionará con o sin envoltura protectora de plástico.

Tamaños de envases:

1 vial de 2 ml

1 vial de 5 ml

5 viales de 5 ml

1 vial de 15 ml

1 vial de 25 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación

Al igual que otros agentes antineoplásicos, irinotecán debe ser preparado y manipulado con precaución. La dilución debe realizarse en condiciones asépticas, por personal experimentado, en un área específica. Se deben tomar precauciones para evitar el contacto con piel y mucosas.

Instrucciones para la dilución

Irinotecán Aurovitas concentrado para solución para perfusión está desarrollado para ser utilizado en perfusión intravenosa previa dilución del mismo en los diluyentes recomendados: solución para perfusión de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%. Con una jeringa graduada, extraer del vial la cantidad necesaria de Irinotecán Aurovitas concentrado para solución, en condiciones asépticas, e inyectarla en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml. La solución a perfundir se debe mezclar cuidadosamente mediante rotación manual.

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

Instrucciones de seguridad para la preparación de irinotecán solución para perfusión:

1. Se debe utilizar una campana protectora, así como guantes y bata protectores. Si no dispone de una campana protectora, se deben utilizar gafas de protección y mascarilla.
2. Los recipientes abiertos, como por ejemplo los viales, los frascos de perfusión y las cánulas, jeringas, catéteres, tubos utilizados y los residuos de los citostáticos, se deben considerar como residuos peligrosos y se deben eliminar de acuerdo con las normativas locales para la manipulación de RESIDUOS PELIGROSOS.
3. En caso de derrame, seguir las siguientes instrucciones:
 - se debe llevar indumentaria protectora.
 - los vidrios rotos se deben recoger y tirar a un contenedor de RESIDUOS PELIGROSOS.
 - las superficies contaminadas se deben enjuagar bien con abundante cantidad de agua fría.
 - las superficies enjuagadas se deben limpiar cuidadosamente y los materiales utilizados se deben eliminar como RESIDUO PELIGROSO.
4. En caso de que Irinotecán Aurovitas entre en contacto con la piel, enjuagar el área afectada con gran cantidad de agua corriente y después lavar con agua y jabón. En caso de contacto con las mucosas, lavar minuciosamente el área de contacto con agua. Si siente algún tipo de molestia, contacte con un médico.
5. En caso de contacto de Irinotecán Aurovitas con los ojos, lavarlos minuciosamente con gran cantidad de agua. Contacte inmediatamente con un oftalmólogo.

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.474

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre de 2007

Fecha de la renovación de la autorización: Mayo de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2022

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/>).