

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irinotecán GP-Pharm 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Composición cualitativa y cuantitativa

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

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

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

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Sorbitol (E-420)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Irinotecán GP-Pharm 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.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Sólo para adultos. La perfusión de Irinotecán GP-Pharm se debe realizar en una vena periférica o central.

Posología recomendada

En monoterapia (en pacientes previamente tratados):

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

En terapia combinada (en pacientes no tratados previamente):

La seguridad y eficacia de hidroclicloruro de irinotecán en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico ha sido estudiada, con la siguiente pauta de administración (ver sección 5.1. Propiedades farmacodinámicas): hidroclicloruro de irinotecán y 5-fluorouracilo/ácido folínico cada 2 semanas. La dosis recomendada de hidroclicloruro de irinotecán es 180 mg/m², administrada en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un periodo de 30 a 90 minutos, seguido de perfusión con ácido folínico y 5-fluorouracilo.

Ajustes de la dosis

Hidroclicloruro de irinotecán debe ser administrado 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.

Al comienzo de la siguiente perfusión, si fuese necesario, la dosis de hidroclicloruro de irinotecán y 5-fluorouracilo debe reducirse de acuerdo con el acontecimiento adverso de peor grado observado en la perfusión previa. El tratamiento debe ser aplazado 1 ó 2 semanas para permitir la recuperación de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Debe aplicarse una reducción del 15 al 20% en la dosis de hidroclicloruro de irinotecán y/o 5-fluorouracilo cuando proceda, en el caso de los siguientes acontecimientos adversos:

- 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).

Duración del tratamiento

El tratamiento con hidroclicloruro de irinotecán debe continuar hasta que haya una progresión objetiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con un estado general de la OMS ≤ 2 , la dosis inicial de hidroclicloruro de irinotecán en monoterapia depende 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 mayor del 50%, se reduce el aclaramiento de irinotecán (ver sección 5.2.) y por tanto, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. En consecuencia, en este grupo de pacientes deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente.

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Ancianos

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en ancianos. Sin embargo, se debe elegir con precaución la dosis en este grupo de población, debido a la mayor frecuencia de funciones biológicas disminuidas. Este grupo de población necesitará una vigilancia más intensa (ver sección 4.4.).

Población pediátrica

No se ha demostrado la eficacia y seguridad del irinotecán en este grupo de pacientes, por tanto, no se recomienda su uso en niños

Forma de administración

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

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, hidrocloreto de irinotecán trihidratado, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal (ver sección 4.4.).

Durante el embarazo y la lactancia (ver secciones 4.4. y 4.6.).

Nivel de bilirrubina >3 veces el límite superior del rango normal (ver sección 4.4.).

Pacientes con insuficiencia grave de la médula ósea.

Pacientes con estado general de la OMS >2.

Administración concomitante de fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo P450 3A (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso de Irinotecán GP-Pharm debe restringirse a servicios especializados en la administración de quimioterapia citotóxica 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, hidrocloreto de 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 aquéllos 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.

Habitualmente, cuando se administra hidrocloreto de 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, en particular, riesgo de neutropenia grave.

Diarrea tardía

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de diarrea tardía, que puede aparecer después de 24 horas de la administración de hidroclicloruro 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 en el día 5 después de la perfusión de hidroclicloruro de irinotecán. Estos pacientes deben informar rápidamente a su médico y comenzar inmediatamente el tratamiento adecuado.

El riesgo de diarrea aumenta en pacientes con previa irradiación abdominal/pélvica, pacientes con hiperleucocitosis basal y pacientes con estado general de la OMS grado ≥ 2 y mujeres. Si no es tratada de forma adecuada, la diarrea podría llegar a poner en riesgo la vida, especialmente si el paciente tiene neutropenia concomitante.

Tan pronto aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe beber importantes volúmenes de bebidas que contengan electrolitos y debe instituirse inmediatamente un tratamiento antidiarreico adecuado. Este tratamiento antidiarreico será prescrito por el departamento donde le haya sido administrado el ciclo de Irinotecán GP-Pharm. 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 suministrado Irinotecán GP-Pharm, de si aparece dicha diarrea y cuándo ocurre.

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

Si la diarrea va acompañada de neutropenia grave (recuento de neutrófilos <500 células/mm³), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro 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 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 previos.

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

Hematología

Durante el tratamiento con hidroclicloruro de irinotecán, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos completos. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de neutropenia y la importancia de la aparición de fiebre. Toda neutropenia febril (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ y recuento de neutrófilos ≤ 1000 células/ mm^3) debe ser objeto de un tratamiento de urgencia en medio hospitalario, con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa.

En pacientes que han experimentado eventos hematológicos graves, 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 estos pacientes debe realizarse un recuento completo de células sanguíneas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Al inicio del tratamiento y antes de cada ciclo debe realizarse 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, ya que el aclaramiento de irinotecán se reduce (ver sección 5.2.) y por tanto, aumenta el riesgo de hematotoxicidad.

Los pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el LSN, no deben ser tratados con hidroclicloruro de irinotecán (ver sección 4.3.).

Náuseas y vómitos

Antes de cada tratamiento con hidroclicloruro de irinotecán se recomienda el tratamiento profiláctico con antieméticos. Son frecuentes las náuseas y vómitos en los pacientes sometidos a tratamiento con hidroclicloruro de irinotecán. Aquellos pacientes que presenten vómitos asociados a diarrea tardía deberán ser hospitalizados para ser tratados lo antes posible.

Síndrome colinérgico agudo

En caso de síndrome colinérgico agudo, que se define como diarrea precoz y por un conjunto de síntomas tales como sudoración, dolor abdominal, lagrimeo, miosis y salivación, conviene administrar sulfato de atropina (0,25 mg por vía subcutánea) si no hay contraindicaciones clínicas (ver sección 4.8.). Se debe tener precaución en pacientes con asma. En pacientes que hayan experimentado un síndrome colinérgico grave y agudo, se recomienda la administración profiláctica de sulfato de atropina en las subsiguientes dosis de hidroclicloruro de irinotecán.

Trastornos respiratorios

Durante el tratamiento con irinotecán han aparecido casos raros de enfermedad pulmonar intersticial, en forma de infiltrados pulmonares. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser mortal. Los factores de riesgo posiblemente asociados al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen enfermedad pulmonar previa, uso de fármacos neumotóxicos, radioterapia y factores de estimulación de colonias. Los pacientes con factores de riesgo deben ser controlados rigurosamente para detectar síntomas respiratorios previos y durante la terapia con irinotecán.

Ancianos

En este grupo de población se debe tener precaución en la elección de la dosis debido a la mayor frecuencia de funciones biológicas disminuidas, en especial la función hepática (ver sección 4.2.).

Pacientes con obstrucción intestinal

Estos pacientes no deben ser tratados con hidroclicloruro de irinotecán hasta que se produzca una recuperación de la obstrucción intestinal (ver sección 4.3.).

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios en este grupo de población (ver secciones 4.2. y 5.2.).

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 inicial, se debe considerar una reducción de la dosis inicial de irinotecán en pacientes que son metabolizadores lentos de UGT1A1, especialmente

pacientes a los que se administran dosis $> 180 \text{ mg/m}^2$ o pacientes frágiles. Para las recomendaciones de dosis en esta población de pacientes, se deben considerar las guías clínicas aplicables. Las dosis posteriores pueden aumentarse en función de la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

El genotipado UGT1A1 se puede utilizar para identificar pacientes con mayor riesgo de neutropenia grave y diarrea, sin embargo, la utilidad clínica del genotipado previo al tratamiento es incierta, ya que el polimorfismo UGT1A1 no explica toda la toxicidad observada con la terapia con irinotecán (ver apartado 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.

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 12 semanas después de su finalización (ver sección 4.6.).

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).

Este medicamento contiene 45 mg de sorbitol en cada mL. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IFH) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 350 mg/m^2 (dosis máxima posológica), esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Usos concomitantes contraindicados (ver sección 4.3)

No se puede rechazar la posibilidad de interacción entre el irinotecán y agentes bloqueantes neuromusculares. Los fármacos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes puede ser antagonizado.

La Hierba de San Juan disminuye los niveles plasmáticos del metabolito activo de irinotecán, SN-38. En un pequeño estudio farmacocinético ($n = 5$) en el cual se administraron 350 mg/m^2 de irinotecán de forma concomitante con 900 mg de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se observó un descenso del

42% en la concentración plasmática del metabolito activo de irinotecán, SN-38. Por lo tanto, la hierba de San Juan no se debe administrar con irinotecán.

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

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 del irinotecán y se debe evitar (ver sección 4.4)

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

Varios estudios han demostrado que la administración concomitante de fármacos anticonvulsivantes conducen a una reducción en la exposición a irinotecán, SN-38 y glucurónido de SN-38 y, reducen los efectos farmacodinámicos. Además de la inducción por las enzimas del citocromo P450 3A, la glucuronidación y la excreción biliar incrementadas pueden participar en la reducción de la exposición a irinotecán y sus metabolitos.

Otra combinación

La administración conjunta de 5-fluorouracilo/ácido folínico en el régimen combinado, no afecta a la farmacocinética del irinotecán.

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

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de irinotecán en mujeres embarazadas. El hidrocloreuro de irinotecán ha demostrado ser embriotóxico, fetotóxico y teratógeno en la rata y en el conejo. En consecuencia, Irinotecán GP-Pharm está contraindicado durante el embarazo (ver secciones 4.3. y 4.4).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 12 semanas después del tratamiento y deben informar inmediatamente a su médico en caso de que éste tenga lugar (ver secciones 4.3. y 4.4.).

Lactancia

¹⁴C-irinotecán ha sido detectado en la leche de ratas en periodo de lactancia. Se desconoce si irinotecán se excreta en leche materna en el ser humano. En consecuencia, debido a las posibles reacciones adversas en lactantes, debe suspenderse la lactancia durante el período de tratamiento con irinotecán (ver sección 4.3.).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de mareos o alteraciones visuales dentro de las 24 horas siguientes a la administración de hidroclicloruro de irinotecán, siendo aconsejado no conducir vehículos ni manejar maquinaria si aparecen dichos síntomas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de hidroclicloruro de irinotecán han sido analizadas en una población de 765 pacientes a la dosis recomendada de 350 mg/m² en monoterapia y en 145 pacientes tratados con hidroclicloruro de irinotecán en terapias combinadas con 5-fluorouracilo/ácido folínico en pauta de administración cada 2 semanas a la dosis recomendada de 180 mg/m².

Trastornos gastrointestinales

Diarrea tardía

La diarrea (sobrevvenida después de las 24 horas tras la administración) constituye una toxicidad limitante para la dosis de hidroclicloruro de irinotecán.

En monoterapia:

La diarrea grave aparece en el 20% de los pacientes que siguieron las recomendaciones del manejo de la diarrea. Entre los ciclos evaluables, el 14% mostraron diarrea grave. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas tras la perfusión de hidroclicloruro de irinotecán fue de 5 días.

En terapia combinada:

La diarrea grave aparece en el 13,1% de los pacientes que siguieron las recomendaciones del manejo de la diarrea. Entre los ciclos evaluables, el 3,9% mostraron diarrea grave.

Se ha informado de casos raros de colitis pseudo-membranosa, uno de los cuales se documentó bacteriológicamente (*Clostridium difficile*).

Náuseas y vómitos

En monoterapia:

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

En terapia combinada:

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

Deshidratación

Se han notificado episodios de deshidratación frecuentemente asociados a diarrea y/o vómitos. Algunos de ellos cursaron con insuficiencia renal, hipotensión o fallo cardiocirculatorio.

Otras alteraciones gastrointestinales

Se ha observado estreñimiento relacionado con hidrocloreto de irinotecán y/o loperamida en menos del 10% de los pacientes tratados con monoterapia y sólo en el 3% de los pacientes tratados con terapia combinada.

Ocasionalmente han aparecido casos de obstrucción intestinal, íleo o hemorragia gastrointestinal y raramente se comunicaron casos de colitis, incluyendo cecitis, colitis isquémica y ulcerativa. Se han producido casos raros de perforación intestinal. Otros efectos leves incluyen anorexia, dolor abdominal y mucositis.

Trastornos vasculares

Raramente se han notificado casos de hipertensión durante o después de la perfusión.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

En monoterapia:

Se observó neutropenia en un 78,7% de los pacientes, siendo grave (neutrófilos <500 células/mm³) en un 22,6% de los pacientes. El 18% de los ciclos evaluables mostró un recuento de neutrófilos inferior

a 1000 células/mm³, incluyendo un 7,6% con <500 neutrófilos/mm³. Habitualmente se había alcanzado la recuperación total para el día 22.

Se informó de fiebre con neutropenia grave en el 6,2% de los pacientes y en el 1,7% de los ciclos.

Episodios de infección aparecen en un 10,3% de los pacientes (2,5% de los ciclos) y se asociaron con neutropenia grave en un 5,3% de los pacientes (1,1% de los ciclos) desencadenándose la muerte en 2 casos.

Se ha observado anemia aproximadamente en el 58,7% de los pacientes (hemoglobina <8 g/dl en el 8% de los casos y <6,5 g/dl en el 0,9%).

Se observó trombocitopenia (< 100000 células/mm³) en el 7,4% de los pacientes y en el 1,8% de los ciclos, con una tasa de plaquetas ≤ 50000/mm³ en el 0,9% de los pacientes y en el 0,2% de los ciclos. Casi todos los pacientes mostraron recuperación para el día 22.

En terapia combinada:

Se observó neutropenia en un 82,5% de los pacientes, siendo grave (neutrófilos <500 células/mm³) en un 9,8% de los pacientes.

El 67,3% de los ciclos evaluables mostró un recuento de neutrófilos inferior a 1000 células/mm³, incluyendo un 2,7% con <500 neutrófilos/mm³.

Habitualmente se había alcanzado la recuperación total para el día 7-8.

Se informó de fiebre con neutropenia grave en el 3,4% de los pacientes y en el 0,9% de los ciclos.

Episodios de infección aparecen en un 2% de los pacientes (0,5% de los ciclos) y se asociaron con neutropenia grave en un 2,1% de los pacientes (0,5% de los ciclos) desencadenándose la muerte en 1 caso.

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

Se observó trombocitopenia (< 100000 células/mm³) en el 32,6% de los pacientes y en el 21,8% de los ciclos.

No se ha observado trombocitopenia grave (< 50000 células/mm³).

Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o fallo cardiocirculatorio en pacientes con sepsis. Se informó de un caso de trombocitopenia periférica con anticuerpos antiplaquetarios en la experiencia post-comercialización.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

En un 12% de los pacientes tratados con monoterapia y en sólo el 6,2% de los pacientes tratados con terapia combinada, se observó fiebre en ausencia de infección sin neutropenia grave concomitante. La astenia fue grave en menos del 10% de los pacientes tratados con monoterapia y sólo en el 6,2% de los pacientes tratados con terapia combinada. La relación causal con hidroclicloruro de irinotecán no ha sido claramente establecida. Se ha notificado la aparición de reacciones cutáneas leves, alergia y reacciones de sensibilización en el lugar de la perfusión, aunque no han sido frecuentes.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Durante el tratamiento con irinotecán, han aparecido casos raros de enfermedad pulmonar intersticial, en forma de infiltrados pulmonares.

Se ha notificado disnea como un efecto de aparición temprana (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La alopecia fue muy frecuente y reversible.

Se ha notificado de manera poco frecuente la aparición de reacciones cutáneas leves.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado de forma poco frecuente reacciones leves de tipo alérgico y raramente reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos del sistema nervioso

Síndrome colinérgico agudo

Se ha observado síndrome colinérgico agudo grave transitorio en el 9% de los pacientes tratados con monoterapia y sólo en el 1,4% de los pacientes tratados con terapia combinada. Los síntomas principales se describieron como diarrea temprana y un conjunto de síntomas tales como dolor abdominal, conjuntivitis, rinitis, hipotensión, vasodilatación, sudoración, escalofríos, malestar, mareo, alteraciones visuales, miosis, lagrimeo e hipersalivación, durante la perfusión de hidroclicloruro de irinotecán o en las 24 horas siguientes. Estos síntomas desaparecen después de la administración de atropina (ver sección 4.4.).

En la farmacovigilancia post-comercialización del fármaco, se han notificado muy raras veces alteraciones transitorias del habla, asociadas a la perfusión de hidroclicloruro de irinotecán.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado otras reacciones adversas al inicio del tratamiento, como contracción muscular, calambres y parestesia.

Exploraciones complementarias

Resultados de laboratorio:

En monoterapia:

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

Se han detectado aumentos transitorios de leves a moderados en los niveles séricos de creatinina en el 7,3% de los pacientes.

En terapia combinada:

Los niveles séricos transitorios (grados 1 y 2) de SGPT, SGOT, fosfatasa alcalina o bilirrubina fueron observados en el 15%, 11%, 11% y 10% de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepática progresiva. Se detectó grado 3 transitorio en el 0%, 0%, 0% y 1% de los pacientes, respectivamente. No se ha observado grado 4.

Raramente se ha observado un aumento transitorio de la amilasa y de la lipasa.

Se han notificado casos raros de hipocalemia e hiponatremia relacionadas principalmente con diarrea y vómitos.

VIGILANCIA POSCOMERCIALIZACIÓN

Infecciones e infestaciones:

Infecciones fúngicas: p. ej., neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, aspergilosis broncopulmonar, candida sistémica.

Infecciones víricas: p. ej., herpes zóster, gripe, reactivación de la hepatitis B, colitis por citomegalovirus.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

se han notificado casos de sobredosificación a dosis de hasta aproximadamente dos veces la dosis terapéutica recomendada, que puede ser mortal. Las reacciones adversas más significativas fueron la neutropenia y la diarrea graves. No existe ningún antídoto conocido para hidroclicloruro de 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: otros agentes antineoplásicos. Código ATC: L01CE02

Datos experimentales

El irinotecán es un derivado semisintético de la camptotecina. Es un agente antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I. El irinotecán es metabolizado en la mayoría de los tejidos por la carboxilesterasa a SN-38, que se ha revelado más activo que el irinotecán sobre la topoisomerasa I purificada y más citotóxico sobre varias líneas de células tumorales murinas o humanas. La inhibición de la ADN topoisomerasa I por el 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 está en función del tiempo y es específica de la fase S.

In vitro, el irinotecán y el SN-38 no son significativamente reconocidos por la P-glicoproteína MDR y 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 PO3 del canal pancreático, adenocarcinoma mamario MA/16C, 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 tumores que expresan la P-glicoproteína MDR (leucemias P388 resistentes a vincristina o a doxorubicina).

El principal efecto farmacológico del irinotecán, además de su actividad antitumoral, es la inhibición de la acetilcolinesterasa.

Datos clínicos

En monoterapia:

Los ensayos clínicos en fase II/III se han realizado en más de 980 pacientes con un régimen de administración cada 3 semanas, con cáncer colorrectal metastásico en los que ha fracasado un régimen previo con 5-fluorouracilo. La eficacia de hidrocloreto de irinotecán fue valorada en 765 pacientes con progresión documentada con 5-fluorouracilo (5-FU) en el momento de entrada en el estudio.

	Fases III					
	Hidrocloreto de irinotecán frente a terapia de apoyo			Hidrocloreto de irinotecán frente a 5-FU		
	Hidrocloreto de irinotecán	terapia de apoyo	Valores de p	Hidrocloreto de irinotecán	5-FU	Valores de p
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
Supervivencia a los 6 meses sin progresión (%)	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 en fase II, realizados en 455 pacientes con la pauta 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 para la progresión fue de 18 semanas.

Adicionalmente, se llevaron a cabo estudios no comparativos en 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 para 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 las primeras heces líquidas fue el día 11.

En terapia combinada:

Se realizó un estudio en fase III en 385 pacientes, sin tratamiento previo, con cáncer colorrectal metastásico, bien con el régimen de tratamiento cada 2 semanas (ver sección 4.2. Posología y forma de administración) o el régimen de tratamiento semanal. En el régimen de tratamiento cada 2 semanas, en el día 1, la administración de 180 mg/m² de hidroclicloruro de irinotecán cada 2 semanas viene seguida de una perfusión con ácido folínico (200 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y 5-fluorouracilo (400 mg/m² en bolus intravenoso, seguido de 600 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 22 horas). En el día 2, el ácido folínico y el 5-fluorouracilo son administrados a las mismas dosis y pautas posológicas. En el régimen de administración semanal, la administración de 80 mg/m² de hidroclicloruro de irinotecán viene seguida de perfusión con ácido folínico (500 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y después de 5-fluorouracilo (2300 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 hidroclicloruro de irinotecán en 198 pacientes tratados:

	Regímenes combinados (n = 198)		Régimen semanal (n=50)		Régimen cada 2 semanas (n=148)	
	Irinotecán HCl + 5 FU/AF	5FU/FA	Irinotecán HCl + 5 FU/AF	5FU/FA	Irinotecán HCl + 5 FU/AF	5FU/FA
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 a 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)- valores de p	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediana del tiempo al fracaso del tratamiento	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0

(meses)	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Valores de p						
Mediana de la supervivencia	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valores de p	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5 FU: 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 44,4% en los pacientes tratados con hidroclicloruro de irinotecán en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico y del 25,6% en los pacientes tratados con solo 5-fluorouracilo/ácido folínico. La incidencia de neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³) fue del 5,8% en los pacientes tratados con hidroclicloruro de irinotecán, en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico y del 2,4% en los pacientes tratados con solo 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Adicionalmente, la mediana del tiempo para el estado de deterioro fue significativamente más larga en el grupo que recibieron hidroclicloruro de irinotecán, en combinación que en el grupo con solo 5-fluorouracilo/ácido folínico (p=0,046).

En este estudio en fase III se evaluó la calidad de vida utilizando el cuestionario EORTC QLQ-C30. En los grupos tratados con hidroclicloruro de irinotecán el tiempo hasta un deterioro definitivo fue constantemente más tardío. La evolución fue ligeramente mejor, en la escala de estatus global/calidad de vida (QL), en el grupo de hidroclicloruro de irinotecán combinado, aunque no significativo, demostrando que puede alcanzarse la eficacia de hidroclicloruro de irinotecán combinado sin afectar a la calidad de vida.

Datos farmacocinéticos/farmacodinámicos

La intensidad de las principales toxicidades obtenidas con hidroclicloruro de irinotecán (p.ej, leuconeutropenia y diarrea), está relacionada con la exposición (AUC) al fármaco y al metabolito SN-38. En monoterapia, se observaron correlaciones significativas entre la toxicidad hematológica (disminución de glóbulos blancos y neutrófilos en el nadir) o la intensidad de la diarrea y los valores de AUC del irinotecán y del metabolito SN-38 .

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En un ensayo en fase I, irinotecán mostró un perfil de eliminación bifásico o trifásico en 60 pacientes tratados con la pauta de administración de perfusión intravenosa durante 30 minutos a razón de 100 a 750 mg/m² cada 3 semanas.

Absorción

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

Distribución

El aclaramiento plasmático medio fue de 15 L/h/m² y el volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ss}) fue de 157 L/m².

La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas para el irinotecán y el SN-38 se encontraba en torno al 65% y al 95%, respectivamente.

Biotransformación

Estudios sobre el metabolismo y el equilibrio de la masa con el fármaco marcado con ¹⁴C, 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.

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:

SN-38 se elimina principalmente mediante glucuronidación y posteriormente por excreción biliar y renal (menos del 0,5% de la dosis de irinotecán).

El glucurónido de SN-38 se hidroliza probablemente en el intestino.

- Metabolismo oxidativo por las enzimas del citocromo P450 3A, con apertura del anillo piperidínico terminal y formación de un derivado de ácido aminopentanoico (APC) y un derivado de amina primaria.

El irinotecán inalterado es la entidad mayoritaria en el plasma, seguido de APC, el glucurónido de SN-38 y el SN-38. Únicamente SN-38 posee actividad citotóxica significativa.

Eliminación

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 terminal de 14,2 horas. SN-38 mostró un perfil de eliminación bifásico, con una semivida media de eliminación terminal de 13,8 horas.

El aclaramiento de irinotecán disminuye aproximadamente en el 40% de los pacientes con bilirrubinemia entre 1,5 y 3 veces el límite superior del rango normal. En estos pacientes, una dosis de 200 mg/m² de irinotecán, da como resultado una exposición plasmática del fármaco comparable a la observada con 350 mg/m² en pacientes de cáncer con los parámetros hepáticos normales.

Linealidad/no linealidad

Se ha realizado un análisis farmacocinético de irinotecán sobre 148 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con diversas pautas y distintas dosis en ensayos en fase II. Los parámetros farmacocinéticos estimados con un modelo tricompartmental fueron similares a los observados en estudios en fase I. Todos los estudios han demostrado que la exposición frente 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 la pauta de administración.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

Pacientes con actividad UGT1A1 reducida:

La uridina difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) participa en la desactivación metabólica de SN-38, el metabolito activo del irinotecán, a glucurónido de SN-38 inactivo (SN38G). El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que resulta en capacidades metabólicas variables entre individuos. Las variantes genéticas 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) 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 reacciones adversas graves como neutropenia y diarrea tras la administración de irinotecán, como consecuencia de la acumulación de SN-38. Según los datos de varios metanálisis, el riesgo es mayor para los pacientes que reciben dosis de irinotecán >180 mg/m² (ver sección 4.4).

Para identificar a los pacientes con mayor riesgo de experimentar neutropenia grave y diarrea, se puede utilizar el genotipado UGT1A1. La UGT1A1*28 homocigótica ocurre con una frecuencia del 8-20% 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 del Sur, la frecuencia de *28/*28 es de alrededor del 17%, 4% para *6/*28 y 0,2% para *6/*6.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Sin embargo, en el test de Ames no se ha evidenciado ningún efecto mutágeno.

No se comunicaron tumores relacionados con el tratamiento 91 semanas después del final del tratamiento, en ratas tratadas una vez a la semana durante 13 semanas con una dosis máxima de 150 mg/m² (que es menos de la mitad de la dosis recomendada en el hombre).

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

La gravedad de estos efectos es dependiente de la dosis y reversible.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol (E-420), ácido láctico, hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y ácido clorhídrico (para ajuste del pH), y agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Se desconocen.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los mencionados en la sección 6.6..

6.3. Periodo de validez

El periodo de validez de los viales sin abrir es de 3 años.

La solución de Irinotecán GP-Pharm debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución, ya que no contiene conservantes antibacterianos. Si la dilución se realiza en condiciones asépticas estrictas (p.ej, en una campana de flujo laminar), la solución de Irinotecán GP-Pharm debe utilizarse (perfusión finalizada) durante 12 horas si se almacena hasta 25° C, o en 24 horas si se conserva en nevera (entre 2°C y 8°C) tras la apertura del vial.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

No refrigerar. No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Irinotecán GP-Pharm 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG vial de 2 mL: se presenta en un vial de vidrio tipo I ámbar con cierre de goma (halobutilo) recubierto con teflón en su cara interna.

Irinotecán GP-Pharm 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG vial de 5 ml: se presenta en un vial de vidrio tipo I ámbar con cierre de goma (halobutilo) recubierto con teflón en su cara interna.

Irinotecán GP-Pharm 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG vial de 15 ml: se presenta en un vial de vidrio tipo I ámbar con cierre de goma (halobutilo) recubierto con teflón en su cara interna.

Irinotecán GP-Pharm 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG vial de 25 ml: se presenta en un vial de vidrio tipo I ámbar con cierre de goma (halobutilo) recubierto con teflón en su cara interna.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las mujeres embarazadas no deben manipular Irinotecán GP-Pharm.

Como otros agentes antineoplásicos, Irinotecán GP-Pharm debe ser preparado y manipulado con precaución. Es indispensable utilizar gafas de protección, mascarilla, guantes y bata. En caso de contacto cutáneo con la solución de Irinotecán GP-Pharm a diluir o con la solución a perfundir, lavar inmediatamente y de forma intensiva con agua y jabón.

Si la solución de Irinotecán GP-Pharm a diluir, o la solución a perfundir, entraran en contacto con membranas mucosas, se debe lavar inmediatamente con agua.

Preparación de la solución intravenosa a perfundir:

Al igual que cualquier otro medicamento inyectable, la solución de Irinotecán GP-Pharm debe ser preparada asépticamente (ver sección 6.3).

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

Con ayuda de una jeringa graduada, extraer del vial la cantidad necesaria de solución de Irinotecán GP-Pharm, en condiciones de asepsia, e inyectarla en una bolsa de perfusión de 250 ml conteniendo una solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%. Mezclar cuidadosamente la solución a perfundir mediante rotación manual.

Eliminación:

Todo el material utilizado para la dilución y la administración, así como el medicamento no utilizado debe ser destruido de acuerdo con los procedimientos hospitalarios normalizados aplicables a agentes citotóxicos

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GP-PHARM, S.A.

Polígono Industrial Els Vinyets-Els Fogars, sector 2

Carretera Comarcal C-244, km. 22

08777 Sant Quintí de Mediona (Barcelona)

ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71494

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

13/10/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022.

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