

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de irinotecán hidrocloreto trihidrato (equivalente a 17,33 mg de irinotecán).

Cada vial de 2 ml contiene 40 mg de irinotecán hidrocloreto trihidrato (equivalente a 34,66 mg de irinotecán).

Cada vial de 5 ml contiene 100 mg de irinotecán hidrocloreto trihidrato (equivalente a 86,65 mg de irinotecán).

Cada vial de 15 ml contiene 300 mg de irinotecán hidrocloreto trihidrato (equivalente a 259,95 mg de irinotecán).

Cada vial de 25 ml contiene 500 mg de irinotecán hidrocloreto trihidrato (equivalente a 433,25 mg de irinotecán).

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de concentrado contiene 45 mg de sorbitol.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución acuosa transparente, de color amarillo pálido, con un pH comprendido entre 3,0 y 3,8.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Irinotecán Qilu está indicado en adultos

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

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

Irinotecán en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes que expresen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con cáncer de colorrectal metastásico KRAS no mutado, que no hayan recibido un 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 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

Solo para adultos.

La solución para perfusión de irinotecán se debe perfundir a través de una vena periférica o central.

### Dosis recomendada

#### En monoterapia (en pacientes previamente tratados)

La pauta posológica recomendada de irinotecán es de 350 mg/m<sup>2</sup>, administrados mediante perfusión intravenosa durante un período de 30-90 minutos cada tres semanas (ver secciones 4.4 y 6.6).

#### En terapia combinada (en pacientes no tratados previamente)

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

- Irinotecán + 5-FU/AF cada 2 semanas.

La dosis recomendada de irinotecán es de 180 mg/m<sup>2</sup>, administrada cada 2 semanas, mediante perfusión intravenosa durante un período de 30-90 minutos, seguido de una perfusión de ácido folínico y 5-fluorouracilo.

Irinotecán en combinación con cetuximab: para la posología y forma de administración con cetuximab, consultar la ficha técnica de este medicamento.

Normalmente, se usa la misma dosis de irinotecán que la administrada en ciclos previos. Irinotecán no debe ser administrado hasta 1 hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab.

Irinotecán en combinación con bevacizumab: para la posología y forma de administración de bevacizumab, consultar la ficha técnica de bevacizumab.

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

### Ajustes de dosis

El irinotecán se debe administrar después de una adecuada recuperación de todos los efectos adversos hasta el grado de toxicidad 0 ó 1 según la clasificación NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) y cuando la diarrea asociada al tratamiento se haya resuelto por completo.

Al comienzo de la siguiente perfusión, la dosis de irinotecán y 5FU, cuando proceda debe reducirse de acuerdo con el acontecimiento adverso de peor grado observado en la perfusión previa. El tratamiento puede ser aplazado 1 o 2 semanas para permitir la recuperación completa de los efectos adversos relacionados con el tratamiento.

La dosis de irinotecán y/o de 5-FU, cuando corresponda, se debe reducir un 15-20 % cuando aparezcan los efectos adversos siguientes:

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

Se deben seguir las recomendaciones de modificación de la dosis de cetuximab cuando se administre en combinación con irinotecán, de acuerdo con lo indicado en su ficha técnica.

Se recomienda una reducción de la dosis de inicio de capecitabina a 800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, cuando se administre en combinación con irinotecán en pacientes de 65 años o mayores, de acuerdo con la ficha técnica de capecitabina. Consulte también las recomendaciones sobre ajustes de dosis de capecitabina cuando se administra en combinación en su ficha técnica.

### **Duración del tratamiento**

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

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

##### En monoterapia:

En los pacientes que presenten un estado funcional de la OMS  $\leq 2$ , la dosis inicial de irinotecán depende de los niveles de bilirrubina en sangre (hasta 3 veces el límite superior del rango normal, LNS) . En los pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempos de protrombina superiores al 50 %, el aclaramiento del irinotecán se ve disminuido (ver sección 5.2) y, por tanto, aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. Por tanto, en esta población de pacientes se debe llevar a cabo una supervisión semanal de los hemogramas completos.

- La dosis recomendada de irinotecán en pacientes que presenten una concentración de bilirrubina de hasta 1,5 veces el límite superior de normalidad (LSN) es de 350 mg/m<sup>2</sup>.
- La dosis recomendada de irinotecán en pacientes que presenten una concentración de bilirrubina de 1,5-3 veces el LSN es de 200 mg/m<sup>2</sup>.
- No se debe tratar con irinotecán a los pacientes que presenten una concentración de bilirrubina de más de 3 veces el LSN (ver secciones 4.3 y 4.4).

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática tratados con irinotecán en tratamiento combinado.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

#### *Población de edad avanzada*

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada. No obstante, la dosis en esta población de pacientes se debe elegir con precaución, debido a que con mayor frecuencia presentan una disminución de las funciones biológicas. Esta población de pacientes precisa una vigilancia más estrecha (ver sección 4.4).

#### *Población pediátrica*

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

### Forma de administración

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

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

### **4.3. Contraindicaciones**

- Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal (ver sección 4.4).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Concentración de bilirrubina mayor de 3 veces el límite superior de normalidad (ver sección 4.4).
- Insuficiencia de médula ósea grave.
- Estado funcional de la OMS  $> 2$ .
- Uso concomitante de hierba de San Juan (hipérico) (ver sección 4.5).

- Vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.5)

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

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

El uso de irinotecán se debe restringir a las unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica, y únicamente se debe administrar bajo la supervisión de un facultativo médico especialista en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Dada la naturaleza y la incidencia de efectos adversos, únicamente se debe prescribir irinotecán en los casos siguientes, después de sopesar los beneficios previstos y los posibles riesgos terapéuticos:

- En pacientes que presenten un factor de riesgo, en especial en aquellos que presenten un estado funcional de la OMS = 2.
- En los pocos casos raros en los que se considere que es improbable que los pacientes sigan las recomendaciones referentes al tratamiento de los acontecimientos adversos (necesidad de un tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado, en combinación con la ingesta abundante de líquidos al aparecer la diarrea tardía). En el caso de estos pacientes se recomienda una estricta supervisión hospitalaria.

Cuando se emplea irinotecán en monoterapia, se suele prescribir con la pauta posológica de cada tres semanas. No obstante, se podría considerar una pauta posológica semanal (ver sección 5) en el caso de pacientes que pudieran necesitar un seguimiento más estrecho o que presenten un riesgo especial de neutropenia grave.

##### Diarrea tardía

Se debe advertir a los pacientes del riesgo de presentar diarrea tardía transcurridas más de 24 horas desde la administración de irinotecán y en cualquier momento antes del ciclo siguiente. La mediana del tiempo de aparición de las primeras deposiciones líquidas en el caso de la administración en monoterapia fue el 5º día tras la perfusión de irinotecán. Los pacientes deben informar sin demora a su médico si esto sucede y debe instaurarse un tratamiento adecuado inmediatamente.

Los pacientes con un aumento del riesgo de padecer diarrea son aquellos que se hayan sometido previamente a radioterapia abdominal o pélvica, aquellos que presenten una hiperleucocitosis en el momento basal, los que presenten un estado funcional  $\geq 2$  y las mujeres. Si la diarrea no se trata adecuadamente, puede poner en riesgo la vida del paciente, en especial si este tiene una neutropenia concomitante.

En cuanto aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe comenzar la ingesta de grandes volúmenes de bebidas que contengan electrolitos y se debe iniciar un tratamiento antidiarreico adecuado de inmediato. La unidad en la que se haya administrado el irinotecán será quien prescriba el tratamiento antidiarreico. Después del alta hospitalaria, el paciente deberá conseguir los fármacos prescritos para que pueda tratar la diarrea en cuanto aparezca. Además, el paciente debe informar a su médico o a la unidad que le administre el irinotecán cuando aparezca la diarrea.

El tratamiento antidiarreico recomendado hoy en día consiste en dosis elevadas de loperamida (4 mg en la primera toma y, después, 2 mg cada 2 horas). Este tratamiento debe continuarse durante las 12 horas posteriores a la aparición de la primera deposición líquida y no se debe modificar. Bajo ningún concepto se administrará loperamida durante más de 48 horas seguidas con estas dosis, dado el riesgo de íleo paralítico, ni durante menos de 12 horas.

Además del tratamiento antidiarreico, cuando la diarrea se asocie a una neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>), se debe administrar un antibiótico profiláctico de amplio espectro.

Se recomienda la hospitalización, además del tratamiento antibiótico, para tratar la diarrea en los casos siguientes:

- Diarrea acompañada de fiebre.
- Diarrea grave (que precise hidratación intravenosa).
- Diarrea persistente durante más de 48 horas tras el comienzo del tratamiento de dosis elevadas de loperamida.

No se debe administrar loperamida como medida profiláctica, incluso en pacientes que hayan experimentado diarrea tardía en los ciclos previos.

En el caso de los pacientes que padecieron una diarrea grave, se recomienda una reducción de la dosis en los ciclos siguientes (ver sección 4.2).

### Hematología

En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 según los CTC de NCI ha sido significativamente mayor en los pacientes que habían recibido irradiación pélvica/abdominal previamente que en aquellos que no la recibieron. Los pacientes con niveles séricos de bilirrubina total de referencia de 1,0 mg/dl o superior también tuvieron una mayor probabilidad de experimentar neutropenia de grado 3 o 4 en el primer ciclo que aquellos con niveles de bilirrubina inferiores a 1,0 mg/dl.

Durante el tratamiento con irinotecán se recomienda la supervisión semanal del hemograma completo. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de neutropenia y de la importancia de la fiebre. La neutropenia febril (una temperatura  $> 38$  °C y un recuento de neutrófilos  $\leq 1000$  células/mm<sup>3</sup>) se debe tratar urgentemente en el hospital con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa.

En el caso de los pacientes que experimentaron acontecimientos hematológicos graves, se recomienda una reducción de la dosis en las siguientes administraciones (ver sección 4.2).

Existe un aumento del riesgo de infección y de toxicidad hematológica en pacientes que padezcan una diarrea grave, y se les debe realizar un hemograma completo.

### *Pacientes con una actividad de la UGT1A1 reducida:*

Los pacientes que presentan una metabolización insuficiente de UGT1A1, como los que padecen del síndrome de Gilbert (p. ej., homocigóticos para las variantes UGT1A1\*28 o \*6) tienen un mayor riesgo de sufrir neutropenia y diarrea graves tras el tratamiento con irinotecán. El riesgo aumenta con la dosis de irinotecán.

Si bien no se ha establecido una reducción precisa de la dosis inicial, se debería considerar una dosis inicial reducida de irinotecán para los pacientes con metabolización insuficiente de UGT1A1, en particular aquellos que reciben dosis  $>180$  mg/m<sup>2</sup> o pacientes delicados. Se deben tomar en cuenta las directrices clínicas aplicables para las recomendaciones de dosificación en esta población de pacientes. Las dosis siguientes podrían aumentarse en función de la tolerancia al tratamiento del paciente en cuestión.

Se puede emplear la genotipificación de UGT1A1 para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de neutropenia y diarrea graves, sin embargo, no queda clara la utilidad clínica de la genotipificación previa al tratamiento porque el polimorfismo UGT1A1 no es responsable de toda la toxicidad observada del tratamiento con irinotecán (ver sección 5.2).

### Insuficiencia hepática

Se deben realizar pruebas de la función hepática al inicio y antes de cada ciclo.

En los pacientes que presenten una concentración de bilirrubina de 1,5-3 veces el LSN se debe supervisar el hemograma completo cada semana, dado el descenso del aclaramiento del irinotecán (ver sección 5.2) y, como consecuencia de ello, el aumento del riesgo de hematotoxicidad en esta población de pacientes. En el caso de pacientes con una concentración de bilirrubina > 3 veces el LSN, ver la sección 4.3.

#### Náuseas y vómitos

Se recomienda el tratamiento profiláctico con antieméticos antes de cada tratamiento con irinotecán. Las náuseas y los vómitos se han notificado con frecuencia. Aquellos pacientes que presenten vómitos asociados a una diarrea tardía deben ser hospitalizados lo antes posible para recibir tratamiento.

#### Síndrome colinérgico agudo

Si aparece un síndrome colinérgico agudo (que se define como una diarrea temprana y varios signos y síntomas más, como sudoración, espasmos abdominales, 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).

Podrían observarse estos síntomas durante o poco después de la infusión de irinotecán, y se cree que están relacionados con la actividad de la anticolinesterasa del compuesto original de irinotecán, y se prevé que ocurran con mayor frecuencia con dosis más altas de irinotecán.

Se debe extremar la precaución en los pacientes con asma. En el caso de los pacientes que hayan experimentado un síndrome colinérgico agudo y grave se recomienda el uso de sulfato de atropina como medida profiláctica en las siguientes dosis de irinotecán.

#### Trastornos respiratorios

Durante el tratamiento con irinotecán es poco frecuente la aparición de enfermedad pulmonar intersticial en forma de infiltrados pulmonares. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser mortal. Los factores de riesgo que pueden estar relacionados con el desarrollo de la enfermedad pulmonar intersticial incluyen el uso de fármacos neumotóxicos, la radioterapia y los factores estimulantes de colonias. Aquellos pacientes que presenten factores de riesgo deberán someterse a una vigilancia estrecha por si surgen síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con irinotecán.

#### Extravasación

Aunque el irinotecán no es un vesicante conocido, se debe extremar la precaución para evitar la extravasación y se debe vigilar el punto de perfusión por si aparecen signos de inflamación. En el caso de que se produzca la extravasación, se recomienda lavar bien la zona y aplicar hielo.

#### Población de edad avanzada

Dada la mayor frecuencia de una disminución de las funciones biológicas, en particular la función hepática, la elección de la dosis en los pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución (ver sección 4.2).

#### Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/o una obstrucción intestinal

No se debe tratar con irinotecán a estos pacientes hasta que no se resuelva la obstrucción intestinal (ver sección 4.3).

#### Insuficiencia renal

Se han observado incrementos de la creatinina sérica o el nitrógeno ureico en sangre. Se han dado casos de insuficiencia renal aguda. Por lo general, estos eventos se han atribuido a complicaciones derivadas de infecciones o a una deshidratación relacionada con las náuseas, vómitos o diarrea. También se han notificado casos raros de disfunción renal debido al síndrome de lisis tumoral.

#### Tratamiento de irradiación

Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal tienen un mayor riesgo de mielosupresión tras la administración de irinotecán. Los médicos deberán actuar con precaución cuando traten a pacientes sometidos previamente a una amplia irradiación (p. ej., irradiación > 25 % de la médula ósea en las seis semanas previas al inicio de la terapia con irinotecán). Se podría aplicar un ajuste de dosis a esta población (ver sección 4.2).

#### Trastornos cardíacos

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

Por lo tanto, los pacientes que presenten factores de riesgo conocidos se deben someter a una supervisión estrecha y se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej., tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

#### Trastornos vasculares

En raras ocasiones, se ha relacionado irinotecán con eventos tromboembólicos (embolia pulmonar, trombosis venosa y tromboembolia arterial) en pacientes con diversos factores de riesgo, además del neoplasma subyacente.

#### Otros

Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o fallo circulatorio en pacientes que habían padecido episodios de deshidratación como consecuencia de una diarrea, vómitos o septicemia.

#### Anticoncepción en mujeres / hombres en edad fértil

Por su genotoxicidad potencial, se recomienda a los pacientes mujeres con parejas mujeres en edad fértil utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante los 6 meses después de la última dosis de irinotecán.

Por su genotoxicidad potencial, se recomienda a los pacientes hombres con parejas mujeres en edad fértil utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante los 3 meses después de la última dosis (ver sección 4.6).

#### Lactancia

Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con irinotecán (ver secciones 4.3 y 4.6).

La administración simultánea de irinotecán con un inhibidor (p. ej., ketoconazol) o un inductor (p. ej., rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, apalutamida) potentes de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) puede alterar el metabolismo del irinotecán y debe evitarse (ver sección 4.5).

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

Los bebés y niños pequeños (menores de dos años) podrían no estar diagnosticados todavía de intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI). Los medicamentos (que contienen sorbitol/fructosa) administrados por vía intravenosa pueden poner en peligro la vida y están contraindicados en esta población a menos que exista una imperiosa necesidad clínica y no haya alternativas disponibles.

Se debe registrar un historial detallado para cada paciente en relación con los síntomas de HFI antes de la administración de este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es esencialmente «exento de sodio».

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

##### ***Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)***

**Hierba de San Juan:** disminución del metabolito activo de irinotecán, SN-38, niveles de plasma.

En un pequeño estudio farmacocinético (n = 5), en el que se administró de forma conjunta 350 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán y 900 mg de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se observó una disminución del 42 % de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo del irinotecán, el SN-38. Como resultado, la hierba de San Juan no puede ser administrada con irinotecán (ver sección 4.3).

**Vacunas vivas atenuadas (p. ej. vacunas de la fiebre amarilla):** Riesgo de una reacción fatal generalizada a vacunas. El uso concomitante está contraindicado durante el tratamiento con irinotecán y en los seis meses posteriores a la interrupción de la quimioterapia. Se podrían administrar vacunas con organismos muertos o inactivados, aunque la respuesta a estas vacunas podría verse disminuida.

##### ***Uso simultáneo no recomendado (ver sección 4.4)***

La administración simultánea de irinotecán con un inhibidor o un inductor de la isoenzima 3<sup>a</sup>4 del citocromo P450 (CYP3A4) puede alterar el metabolismo del irinotecán Y debe evitarse (ver sección 4.4).

**Medicamentos con una inducción importante de CYP3A4 o UGT1A1:** (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o apalutamida): Riesgo de reducción de la exposición al irinotecán y a sus metabolitos SN-38 y SN-38 glucurónido y disminuye los efectos farmacodinámicos. Varios estudios han demostrado que la administración simultánea de anticonvulsivantes inductores de la CYP3A4 provoca una reducción de la exposición al irinotecán y a sus metabolitos SN-38 y SN-38 glucurónido y disminuye los efectos farmacodinámicos. Los efectos de estos anticonvulsivantes se manifestaron con una disminución del AUC del SN-38 y el SN-38G en un 50 % o más. Además de la inducción de las enzimas CYP3A4, la potenciación de la glucuronidación y la excreción biliar pueden desempeñar un papel importante en la reducción de la exposición al irinotecán y sus metabolitos. Además, con fenitoína: Riesgo de una exacerbación de las convulsiones como consecuencia de la disminución de la absorción digestiva de la fenitoína por medicamentos citotóxicos.

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

Un estudio ha demostrado que la administración conjunta de ketoconazol tuvo como consecuencia una disminución del 87 % del AUC del metabolito oxidativo principal APC y un aumento del AUC del SN-38 del 109 %, en comparación con la administración de irinotecán solo.

Debe extremarse la precaución en pacientes que estén tomando de forma simultánea medicamentos que inhiban (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, eritromicina, telitromicina) o induzcan (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o rifampicina) el metabolismo farmacológico por la isoenzima CYP3A4. La administración simultánea del irinotecán con un inhibidor o inductor de esta vía metabólica puede alterar el metabolismo del irinotecán y debe evitarse (ver sección 4.4).

**Inhibidores de UGT1A1:** (p. ej., atazanavir, ketoconazol, regorafenib)



Riesgo de incrementar la exposición sistémica a SN-38, el metabolito activo de irinotecán. Los especialistas médicos deben tener esto en consideración si la combinación es inevitable.

**Otros inhibidores de CYP3A4:** (p. ej., crizotinib, idelalisib)

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

#### *Precauciones de uso*

**Antagonistas de la vitamina K:** Mayor riesgo de eventos hemorrágicos y trombóticos en enfermedades tumorales. Si están indicados los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, es necesario aumentar la frecuencia del control del INR (índice internacional normalizado).

#### Uso simultáneo que se debe tener en cuenta

**Agentes inmunodepresivos:** (p. ej., ciclosporina, tacrolimus): Inmunosupresión excesiva, con riesgo de linfoproliferación.

**Bloqueantes neuromusculares:** No se puede descartar la interacción entre el irinotecán y los agentes bloqueantes neuromusculares. Puesto que el irinotecán posee actividad anticolinesterasa, los efectos del bloqueo neuromuscular del suxametonio podrían prolongarse, y se puede antagonizar el bloqueo neuromuscular de los medicamentos no despolarizantes.

#### *Otras combinaciones*

**5-fluorouracil/ácido folínico:** La administración conjunta de 5-fluorouracilo/ácido folínico en el tratamiento combinado no altera la farmacocinética del irinotecán.

**Cetuximab** No hay pruebas de que el perfil de seguridad del irinotecán se vea afectado por el cetuximab o al contrario.

**Bevacizumab** Los resultados obtenidos en un ensayo clínico específico de interacciones farmacológicas demostraron que no existe ningún efecto significativo del bevacizumab en la farmacocinética del irinotecán y de su metabolito activo SN-38. No obstante, esto no excluye la posibilidad de un aumento de toxicidades debidas a sus propiedades farmacológicas.

**Agentes antineoplásicos (incluido flucitosina como profármaco para 5-fluorouracilo):** los efectos adversos de irinotecán, como la mielosupresión, podrían verse exacerbados por otros agentes antineoplásicos con un perfil de efectos adversos similar.

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

### Anticoncepción

Por su genotoxicidad potencial, se recomienda a los pacientes mujeres con parejas mujeres en edad fértil utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante los 6 meses después de la última dosis de irinotecán (ver sección 4.4).

Por su genotoxicidad potencial, se recomienda a los pacientes hombres con parejas mujeres en edad fértil utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante los 3 meses después de la última dosis de irinotecán (ver sección 4.4).

### Embarazo

Los datos relativos al uso de irinotecán en mujeres embarazadas son limitados. Se ha demostrado que el irinotecán es embriotóxico y teratógeno (ver sección 5.3). Por tanto, teniendo en cuenta los resultados de los estudios realizados en animales y el mecanismo de acción, no debe utilizarse irinotecán durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con irinotecán .

Las mujeres en edad fértil no deberían comenzar el tratamiento con irinotecán hasta que se excluya el diagnóstico de embarazo. Deben evitarse quedarse embarazadas si ellas o sus parejas están recibiendo irinotecán.

#### Lactancia

Los datos disponibles son limitados, pero sugieren que el irinotecán y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Por consiguiente, dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con irinotecán (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Fertilidad

No se dispone de datos en humanos relativos al efecto del irinotecán en la fertilidad. Se han notificado efectos adversos del irinotecán en la fertilidad de las camadas en los estudios llevados a cabo en animales (ver sección 5.3). Antes de iniciar la administración de irinotecán, considere informar a los pacientes acerca de 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 que experimenten somnolencia o alteraciones visuales, que pueden producirse en las 24 horas posteriores a la administración de irinotecán, y de que no conduzcan ni utilicen máquinas si aparecen estos síntomas.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### **ESTUDIOS CLÍNICOS**

Los datos de reacciones adversas se han recopilado de estudios sobre cáncer colorrectal metastásico; las frecuencias se presentan más abajo. Se prevé que las reacciones adversas para otras indicaciones sean similares a las del cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas al irinotecán más frecuentes ( $\geq 1/10$ ) que fueron limitantes de la dosis son diarrea tardía (con una aparición de más de 24 horas después de la administración) y trastornos de la sangre, lo que incluye neutropenia, anemia y trombocitopenia.

La neutropenia es un efecto tóxico limitante de la dosis. La neutropenia fue reversible y no acumulativa. La mediana del tiempo transcurrido hasta el nadir fue de 8 días, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado.

Se han observado casos muy frecuentes de síndrome colinérgico agudo grave y pasajero.

Los principales síntomas fueron definidos como diarrea precoz y otros síntomas diversos como dolor abdominal, sudoración, miosis y aumento de la salivación que se producen durante o en las primeras 24 horas después de la infusión de irinotecán. Estos síntomas remiten tras la administración de atropina (ver sección 4.4).

#### **EN MONOTERAPIA.**

Las reacciones adversas que se han considerado que podrían estar relacionadas con la administración de irinotecán fueron notificadas en 765 pacientes, con la dosis recomendada de  $350 \text{ mg/m}^2$  en monoterapia.

Los efectos adversos se resumen en la tabla siguiente según las frecuencias del sistema de clasificación MedDRA. Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad. Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$   
 Poco frecuentes:  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$   
 Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$   
 Muy raras:  $< 1/10.000$ ;  
 Frecuencia no conocida no pueden calcularse a partir de los datos disponibles

<b>Reacciones adversas notificadas con irinotecán en monoterapia (350 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas)</b>		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Categoría Frecuencia</b>	<b>Término preferido</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia
	Muy frecuentes	Anemia
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Frecuentes	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Síndrome colinérgico
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
	Muy frecuentes	Vómitos
	Muy frecuentes	Náuseas
	Muy frecuentes	Dolor abdominal
	Frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Inflamación de la mucosa
	Muy frecuentes	Pirexia
	Muy frecuentes	Astenia
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre
	Frecuentes	Aumento de las transaminasas (ALT y AST)
	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas (monoterapia)**

Se han observado casos de diarrea grave en el 20 % de los pacientes que siguieron las recomendaciones para el control de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 14 % padeció diarrea grave. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera deposición líquida fue el Día 5 tras la perfusión de irinotecán.

**Las náuseas y los vómitos** fueron graves en aprox. el 10 % de los pacientes tratados con antieméticos. Se ha observado **estreñimiento** en menos del 10 % de los pacientes.

La neutropenia se observó en el 78,7 % de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>) en el 22,6 % de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 18 % presentó un recuento de neutrófilos  $< 1.000$  células/mm<sup>3</sup>, lo que incluye un 7,6 % con un recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>. La recuperación completa se consiguió, por lo general, en 22 días.

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

Se produjeron infecciones en alrededor del 10,3 % de los pacientes (2,5 % de los ciclos) y estos se asociaron a neutropenia grave en el 5,3 % de los pacientes (1,1 % de los ciclos), de los cuales, 2 caso fue mortal.

En alrededor del 58,7 % de los pacientes se notificó anemia (un 8 % con una concentración de hemoglobina < 8 g/dl y un 0,9 % con una concentración de hemoglobina < 6,5 g/dl).

Se observó trombocitopenia (< 100.000 células/mm<sup>3</sup>) en el 7,4 % de los pacientes y el 1,8 % de los ciclos, donde un 0,9 % de los pacientes presentó un recuento de trombocitos ≤ 50.000 células/mm<sup>3</sup> y en el 0,2 % de los ciclos. Prácticamente la totalidad de los pacientes mostró una recuperación el Día 22.

**Síndrome colinérgico agudo**, se observó un síndrome colinérgico agudo grave en el 9% de los pacientes tratados en monoterapia.

La **astenia** fue grave en menos del 10 % de los pacientes tratados en monoterapia. Todavía no se ha determinado con claridad la 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.

Se observaron aumentos pasajeros y de leves a moderados de las concentraciones séricas de transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina en el 9,2 %, el 8,1 % y el 1,8 % de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas.

Se observaron aumentos pasajeros y de leves a moderados de las concentraciones séricas de creatinina en el 7,3 % de los pacientes.

## EN TRATAMIENTOS COMBINADOS

Las reacciones adversas que se describen en este apartado hacen referencia al irinotecán.

No hay pruebas de que el perfil de seguridad del irinotecán se vea afectado por el cetuximab o al contrario. Cuando se combina con cetuximab, las reacciones adversas que también se han notificado fueron las previstas para el cetuximab (como dermatitis acneiforme, en el 88 % de los casos). Consulte también las reacciones adversas del irinotecán en combinación con cetuximab que se describen en la ficha técnica del cetuximab.

Las reacciones adversas farmacológicas notificadas en pacientes que fueron tratados con capecitabina en combinación con irinotecán, además de las observadas con capecitabina en monoterapia o en el grupo de mayor frecuencia, en comparación con capecitabina en monoterapia, incluyen:

*Muy frecuentes, reacciones adversas medicamentosas de todos los grados:* trombosis/embolia.

*Frecuentes, reacciones adversas medicamentosas de todos los grados:* reacción de hipersensibilidad, isquemia miocárdica/infarto de miocardio.

*Frecuentes, reacciones adversas medicamentosas de grado 3 y 4:* neutropenia febril.

Consulte la información detallada sobre las reacciones adversas en la ficha técnica de la capecitabina.

Las reacciones adversas de grado 3 y 4 que fueron notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán y bevacizumab, además de las observadas con la capecitabina en monoterapia o en el grupo de mayor frecuencia, en comparación con la capecitabina en monoterapia, incluyen:

*Frecuentes, reacciones adversas medicamentosas de grado 3 y 4:* neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión e isquemia cardíaca/infarto de miocardio. Consulte la información detallada sobre las reacciones adversas en combinación con bevacizumab, que se describen en la ficha técnica de cada uno de estos fármacos.

La hipertensión de grado 3 fue el principal riesgo de importancia implicado a la adición de bevacizumab al bolo de irinotecán/5-FU/FA. Además, hubo un pequeño aumento de los eventos adversos de diarrea y leucopenia de grado 3/4 de la quimioterapia con este régimen en comparación con los pacientes que recibieron solo el bolo irinotecán/5-FU/FA.

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

Los datos de seguridad sobre reacciones adversas de los estudios clínicos demuestran eventos adversos de grado 3 o 4 NCI posible o probablemente relacionados, que se han observado de forma muy habitualmente en trastornos de los sistemas linfáticos y sanguíneos, trastornos gastrointestinales y trastornos de los tejidos cutáneos y subcutáneos del sistema orgánico MedDRA.

Las reacciones adversas que se han considerado que podrían estar relacionadas con la administración de irinotecán fueron notificadas en 145 pacientes que fueron tratados con irinotecán en combinación con 5-FU/AF, con una pauta posológica de cada dos semanas con la dosis recomendada de 180 mg/m<sup>2</sup>.

<b>Reacciones adversas notificadas con irinotecán en terapia combinada (180 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas)</b>		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Categoría Frecuencia</b>	<b>Término preferido</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia
	Muy frecuentes	Neutropenia
	Muy frecuentes	Anemia
	Frecuentes	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Síndrome colinérgico
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
	Muy frecuentes	Vómitos
	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Dolor abdominal
	Frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Inflamación de la mucosa
	Muy frecuentes	Astenia
	Frecuentes	Pirexia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de las transaminasas (ALT y AST)
	Muy frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre
	Muy frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas (tratamientos combinados)**

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

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

La neutropenia se observó en el 82,5 % de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>) en el 9,8 % de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 67,3 % presentó un recuento de neutrófilos  $< 1.000$  células/mm<sup>3</sup>, lo que incluye un 2,7 % con un recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>. La recuperación completa se consiguió, por lo general, en 7-8 días.

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

Se produjeron infecciones en alrededor del 2 % de los pacientes (0,5 % de los ciclos) y estos se asociaron a neutropenia grave en el 2,1 % de los pacientes (0,5 % de los ciclos), de los cuales, 1 caso fue mortal.

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

Se observó trombocitopenia ( $< 100.000$  células/mm<sup>3</sup>) en el 32,6 % de los pacientes y en el 21,8 % de los ciclos. No se observó ningún caso de trombocitopenia grave ( $< 50.000$  células/mm<sup>3</sup>).

**Síndrome colinérgico agudo**, Se observó un síndrome colinérgico agudo grave en el 1,4 % de los pacientes tratados en tratamiento combinado.

Se observó **astenia** grave en el 6,2 % de los pacientes tratados en tratamiento combinado. Todavía no se ha determinado con claridad la relación causal con irinotecán.

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

**Pruebas analíticas**, en tratamiento combinado: se observaron aumentos pasajeros de las concentraciones séricas (de grado 1 y 2) de ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina o bilirrubina en el 15 %, el 11 %, el 11 % y el 10 % de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas. Los aumentos pasajeros de grado 3 se observaron en el 0 %, el 0 %, el 0 % y el 1 % de los pacientes, respectivamente. No se observó ningún aumento de grado 4.

Muy raramente se han notificado aumentos de la amilasa o la lipasa.

También se ha informado de casos poco habituales de hipopotasemia e hiponatremia, en su mayor parte relacionados con la diarrea y los vómitos.

## **OTROS EVENTOS ADVERSOS NOTIFICADOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS CON EL RÉGIMEN SEMANAL DE IRINOTECÁN**

Se han notificado los siguientes eventos adicionales relacionados con el fármaco en estudios clínicos con irinotecán: dolor, sepsis, trastorno anorrectal, infección por *Candida* GI, hipomagnesemia, erupción, signos cutáneos, alteración en la marcha, confusión, dolor de cabeza, síncope, sofocos, bradicardia, infección del tracto urinario, dolor en el pecho, aumento de la gama-glutamyltransferasa, extravasación y síndromes de lisis tumoral, trastornos cardiovasculares (angina pectoral, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, trastorno

vascular periférico, trastorno vascular) y eventos tromboembólicos (trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolismo periférico, embolismo pulmonar, tromboflebitis, trombosis y muerte súbita) (ver sección 4.4).

## **VIGILANCIA POSCOMERCIALIZACIÓN**

Se desconocen las frecuencias (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) en la vigilancia poscomercialización.

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Término preferido</b>
Infecciones e infestaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colitis pseudomembranosa, una de las cuales con documentación bacteriológica (<i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Infecciones micóticas*</li> <li>• Infecciones víricas<sup>†</sup></li> </ul>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia con anticuerpos antiplaquetarios</li> </ul>
Trastornos del sistema inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidad</li> <li>• Reacciones anafilácticas</li> </ul>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deshidratación (debido a la diarrea y vómitos)</li> <li>• Hipovolemia</li> </ul>
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno del habla, de naturaleza transitoria en general; en algunos casos, se atribuyó al síndrome colinérgico observado durante o poco después de la perfusión con irinotecán</li> <li>• Muy raras</li> <li>• Contracciones musculares involuntarias</li> </ul>
Trastornos cardiacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión (durante o tras la infusión)</li> <li>• Insuficiencia cardiocirculatoria<sup>‡</sup></li> </ul>
Trastornos vasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión<sup>‡</sup></li> </ul>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La enfermedad pulmonar intersticial en forma de infiltración pulmonar no es habitual durante el tratamiento con irinotecán; se ha informado de primeros efectos como disnea (ver sección 4.4).</li> <li>• Disnea (ver sección 4.4)</li> <li>• Hipo</li> </ul>
Trastornos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstrucción intestinal</li> <li>• Obstrucción intestinal: se han notificado asimismo casos de obstrucción intestinal sin colitis precedente</li> <li>• Megacolon</li> <li>• Hemorragia gastrointestinal</li> <li>• Colitis; en algunos casos, con complicaciones causadas por ulceración, sangrado, obstrucción intestinal o infección.</li> <li>• Tiflitis</li> <li>• Colitis isquémica</li> <li>• Colitis ulcerosa</li> <li>• Aumento de las enzimas pancreáticas (sintomática o asintomática)</li> <li>• Perforación intestinal</li> </ul>
Trastornos hepatobiliares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esteatohepatitis</li> <li>• Esteatosis hepática</li> </ul>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones cutáneas</li> </ul>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calambres</li> </ul>
Trastornos renales y urinarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal y fallo renal agudo, por lo general en pacientes que desarrollan una infección o con volumen agotado por toxicidades</li> </ul>

	gastrointestinales graves <sup>‡</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal:</li> </ul>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones en el lugar de perfusión</li> </ul>
Exploraciones complementarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de la amilasa</li> <li>• Aumento de las lipasas</li> <li>• Hiponatremia</li> <li>• Hiponatremia, principalmente relacionada con diarrea y vómitos</li> <li>• Se ha informado muy raramente acerca de un aumento de las transaminasas (p. ej., AST y ALT) en ausencia de metástasis hepática en progreso.</li> </ul>
<p>* p. ej., neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>, aspergilosis broncopulmonar, infección sistémica por <i>Candida</i>.</p> <p>† p. ej., herpes zóster, gripe, reactivación de la hepatitis B, colitis por citomegalovirus.</p> <p>Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o fallo circulatorio en pacientes que habían padecido episodios de deshidratación como consecuencia de una diarrea, vómitos o septicemia.</p>	

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9. Sobredosis**

##### Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis, con dosis de hasta aproximadamente el doble de la dosis recomendada, que podría ser mortal. Las reacciones adversas más destacadas que se han notificado fueron neutropenia grave y diarrea grave.

##### Energética

No existe un antídoto conocido para irinotecán. Para evitar la deshidratación provocada por la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa que pudiera surgir, se debe instaurar los máximos cuidados de soporte.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la topoisomerasa I (TOP 1), código ATC: L01CE02

##### Mecanismo de acción

##### **Datos experimentales**

El irinotecán es un derivado semisintético de la camptotecina. Es un antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la ADN-topoisomerasa I y es metabolizado por la carboxilesterasa en la mayoría de los tejidos hasta su metabolito SN-38, que resultó ser más activo que el irinotecán sobre la topoisomerasa I y más citotóxico que el irinotecán en distintas líneas celulares murinas y de tumores humanos. La inhibición de la ADN-topoisomerasa I por parte de irinotecán o el SN-38 provoca daños 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 del ciclo celular.

No se ha observado *in vitro* que la glicoproteína P (resistente a múltiples fármacos) reconozca al irinotecán y al SN-38, y estos muestran actividades citotóxicas contra las líneas celulares resistentes a la doxorubicina y la vinblastina.

Además, el irinotecán posee una amplia actividad antineoplásica *in vivo* contra los modelos de tumores murinos (adenocarcinoma ductal de páncreas P03, adenocarcinoma de mama MA16/C y adenocarcinomas de colon C38 y C51) y los modelos de xenoinjerto humano (adenocarcinoma de colon Co-4, adenocarcinoma de mama MX-1 y adenocarcinomas gástricos ST-15 y SC-16). El irinotecán posee actividad contra los tumores que expresan la glicoproteína-P (resistente a múltiples fármacos) (leucemias P388 resistentes a vincristina y doxorubicina).

Además de la actividad antineoplásica del irinotecán, su efecto farmacológico más importante es la inhibición de la acetilcolinesterasa.

## Datos clínicos

### En tratamiento combinado como tratamiento de 1.ª línea del carcinoma colorrectal metastásico

#### *En tratamiento combinado con ácido folínico y 5-fluorouracilo*

Se llevó a cabo un ensayo clínico en fase III en 385 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían sido tratados previamente, a los que se trató con una pauta posológica cada 2 semanas (ver sección 4.2) o semanalmente. En el tratamiento cada 2 semanas, el Día 1 se administraron 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán una vez cada 2 semanas, seguido de una perfusión de ácido folínico (200 mg/m<sup>2</sup> durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y 5-fluorouracilo (400 mg/m<sup>2</sup>, administrados mediante bolus intravenoso, seguido de 600 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 22 horas). El Día 2 se administró ácido folínico y 5-fluorouracilo con las mismas dosis y pautas posológicas. En la pauta posológica semanal, la administración de 80 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán fue seguida de una perfusión de ácido folínico (500 mg/m<sup>2</sup> durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y, a continuación, 5-fluorouracilo (2300 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 24 horas) durante 6 semanas.

En el ensayo clínico en el que se administró el tratamiento combinado con las dos pautas posológicas descritas anteriormente, la eficacia del irinotecán se evaluó en 198 pacientes tratados previamente:

	Tratamientos combinados (n = 198)		Pauta posológica semanal (n = 50)		Pauta posológica quincenal (n = 148)	
	Irin. + 5-FU/AF	5-FU/AF	Irin. + 5-FU/AF	5-FU/AF	Irin. + 5-FU/AF	5-FU/AF
Índice de respuesta (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
valor de p	<i>p</i> < 0,001		<i>p</i> = 0,045		<i>p</i> = 0,005	
Mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión (meses)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
	<i>p</i> < 0,001		NS		<i>p</i> = 0,001	
Mediana de la duración de la respuesta (meses)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5

valor de p	NS		$p = 0,043$		NS	
Mediana de la duración de la respuesta y la estabilización (meses)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
valor de p	$p < 0,001$		NS		$p = 0,003$	
Mediana del tiempo transcurrido hasta el fracaso terapéutico (meses)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
valor 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
valor de p	$p = 0,028$		NS		$p = 0,041$	

Irin: irinotecán

5-FU: 5-fluorouracilo

AF: ácido folínico

NS: no significativo

\*: Análisis de población por protocolo.

En la pauta posológica semanal, la incidencia de diarrea grave fue del 44,4 % en los pacientes tratados con irinotecán en combinación con 5-FU/AF y del 25,6 % en los tratados solo con 5-FU/AF. La incidencia de neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>) fue del 5,8 % en los pacientes tratados con irinotecán en combinación con 5-FU/AF y del 2,4 % en los tratados solo con 5-FU/AF.

Además, la mediana del tiempo transcurrido hasta el estado de deterioro definitivo fue significativamente más prolongada en el grupo de tratamiento combinado con irinotecán que en el tratado solo con 5-FU/AF ( $p = 0,046$ ).

En este estudio en fase III, la calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*: organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer). El tiempo transcurrido hasta el deterioro definitivo fue posterior de forma uniforme en los grupos de tratamiento con irinotecán. La evolución del estado global de salud y de la calidad de vida fue ligeramente mejor en el grupo de tratamiento combinado con irinotecán, aunque este dato no fue estadísticamente significativo, lo que demostró que se podría obtener una eficacia del irinotecán en tratamiento combinado sin afectar a la calidad de vida.

#### En tratamiento combinado con bevacizumab

Un estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y con control activo se evaluó bevacizumab en combinación con irinotecán/5-FU/AF como tratamiento de primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto (estudio AVF2107g). La adición de bevacizumab al tratamiento combinado de irinotecán/5-FU/AF tuvo como resultado un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global. El beneficio clínico, medido mediante la supervivencia global, se observó en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluyendo aquellos definidos según la edad, sexo, estado funcional, localización del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica. Consulte también la ficha técnica de bevacizumab. Los resultados de la eficacia del estudio AVF2107g se resumen en la tabla siguiente:

	AVF2107g	
	Grupo 1 (irinotecán/5-FU/AF/placebo)	Grupo 2 (irinotecán/5-FU/AF/bevacizumab) <sup>a</sup>
Número de pacientes	411	402
Supervivencia global		
Mediana de tiempo (meses)	15,6	20,3
Intervalo de confianza del 95 %	14,29–16,99	18,46–24,18
Cociente de riesgos <sup>b</sup>	0,660	
valor de p	0,00004	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	6,2	10,6
Cociente de riesgos <sup>b</sup>	0,54	
valor de p	< 0,0001	
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	34,8	44,8
Intervalo de confianza del 95 %	30,2–39,6	39,9–49,8
valor de p	0,0036	
Duración de la respuesta		
Mediana de tiempo (meses)	7,1	10,4
Percentil 25-75 (meses)	4,7–11,8	6,7–15,0

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

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

#### En tratamiento combinado con cetuximab

EMR 62 202-013: Este estudio aleatorizado que se llevó a cabo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y que no habían recibido previamente tratamiento para la enfermedad metastásica se comparó la combinación de cetuximab e irinotecán + perfusión de 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) (599 pacientes) frente a la misma quimioterapia sola (599 pacientes). El porcentaje de pacientes con tumores con el gen KRAS no mutado de la población de pacientes evaluables en cuanto al estado del gen KRAS fue del 64 %.

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

	Población global		Población con gen KRAS nativo o no	
Variable/estadístico	Cetuximab + FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Cetuximab + FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
<b>IRO</b>				
% (IC del 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 <i>p</i>	0,0038	0,0025
<b>SLP</b>		
Cociente de riesgos (IC del 95 %)	0,85 (0,726, 0,998)	0,68 (0,501, 0,934)
Valor de <i>p</i>	0,0479	0,0167

IC: intervalo de confianza.

FOLFIRI: irinotecán + perfusión de 5-FU/AF.

IRO: índice de respuesta objetiva (pacientes que presentan una respuesta completa o parcial).

SSP: supervivencia sin progresión.

### En tratamiento combinado con capecitabina

Los datos obtenidos a partir de un estudio en fase III, aleatorizado y controlado (CAIRO) avalaron el uso de la capecitabina con una dosis de inicio de 1000 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas en combinación con irinotecán cada 3 semanas, como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se asignaron aleatoriamente 820 pacientes al grupo de tratamiento secuencial (n = 410) o bien al grupo de tratamiento combinado (n = 410). El tratamiento secuencial consistió en tratamiento en primera línea con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup>, dos veces al día, durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecán (350 mg/m<sup>2</sup> el Día 1) y tratamiento combinado en tercera línea de capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup>, dos veces al día, durante 14 días) y oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> el Día 1). El tratamiento combinado consistió en tratamiento en primera línea con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup>, dos veces al día, durante 14 días) combinado con irinotecán (250 mg/m<sup>2</sup> el Día 1) (XELIRI) y en segunda línea con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup>, dos veces al día, durante 14 días) y oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> el Día 1). Todos los ciclos de tratamiento se administraron con intervalos de 3 semanas. En el tratamiento de 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) con XELIRI (*p* = 0,0002).

Los datos obtenidos a partir de un análisis preliminar de un estudio en fase II, multicéntrico, aleatorizado y controlado (AIO KRK 0604) avalaron el uso de la capecitabina con una dosis de inicio de 800 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab cada 3 semanas, como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 115 pacientes para recibir tratamiento con capecitabina, en combinación con irinotecán (XELIRI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m<sup>2</sup>, dos veces al día, durante dos semanas, seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m<sup>2</sup>, en perfusión de 30 minutos, el Día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg, en perfusión de 30-90 minutos, el Día 1 cada 3 semanas). Un total de 118 pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento con capecitabina en combinación con oxaliplatino + bevacizumab: capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, durante dos semanas, seguido de un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en perfusión de 2 horas, el Día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión de 30-90 minutos, el Día 1 cada 3 semanas). La supervivencia libre de progresión a los 6 meses de la población por intención de tratar fue del 80 % (XELERI + bevacizumab), en comparación con el 74 % (XELOX + bevacizumab). La tasa de respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial) fue del 45 % (XELOX + bevacizumab), en comparación con el 47 % (XELIRI + bevacizumab).

### En monoterapia como tratamiento de 2.ª línea del carcinoma colorrectal metastásico:

Se realizaron ensayos clínicos en fase II/III con la pauta posológica de cada 3 semanas en más de 980 pacientes que padecían cáncer colorrectal metastásico que no respondieron a un tratamiento previo con 5-FU. La eficacia del irinotecán se evaluó en 765 pacientes con una progresión documentada con el tratamiento con 5-FU en el momento de la inclusión en el estudio.

	Fase III
--	----------

	Irinotecán, en comparación con el mejor tratamiento de soporte (MTS)			Irinotecán, en comparación con 5-FU		
	Irinotecán	Tratamiento de soporte	Valores de <i>p</i>	Irinotecán	5-FU	Valores de <i>p</i>
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses (%)	NP	NP		33,5*	26,7	<i>p</i> = 0,03
Supervivencia a los 12 meses (%)	36,2*	13,8	<i>p</i> = 0,0001	44,8*	32,4	<i>p</i> = 0,0351
Mediana de supervivencia (meses)	9,2*	6,5	<i>p</i> = 0,0001	10,8*	8,5	<i>p</i> = 0,0351

NP: No procede.

\*: Diferencia estadísticamente significativa.

En los estudios en fase II que se llevaron a cabo en 455 pacientes con la pauta posológica de administración cada 3 semanas, la supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 30 % y la mediana de supervivencia, de 9 meses. La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 18 semanas.

Además, los estudios no comparativos en fase II se realizaron en 304 pacientes que fueron tratados con una pauta posológica semanal, con una dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> administrada con una perfusión intravenosa durante 90 minutos durante 4 semanas consecutivas, seguido de un período de descanso de 2 semanas. En estos estudios, la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 17 semanas, y la mediana de supervivencia fue de 10 meses. Se ha observado un perfil de seguridad semejante en la pauta de administración semanal en 193 pacientes, con una dosis de inicio de 125 mg/m<sup>2</sup>, en comparación con la pauta posológica de cada 3 semanas. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera deposición líquida fue el Día 11.

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

La eficacia del tratamiento combinado de cetuximab e irinotecán se estudió en dos ensayos clínicos. Recibieron el tratamiento combinado un total de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del EGFR y que no habían respondido previamente a un tratamiento citotóxico con irinotecán, con un estado funcional de Karnofsky mínimo de 60, aunque la mayoría de ellos presentaba un estado funcional de Karnofsky  $\geq 80$ .

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

IMCL CP02-9923: Este estudio abierto de grupo único evaluó el tratamiento combinado en 138 pacientes.

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

Estudio	n	IRO		TCE		SLP (meses)		SG (meses)	
		n (%)	IC del 95 %	n (%)	IC del 95 %	Mediana	IC del 95 %	Mediana	IC del 95 %
<b>Cetuximab + irinotecán</b>									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
<b>Cetuximab</b>									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

IC: intervalo de confianza.

TCE: tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable durante 6 semanas como mínimo).

IRO: índice de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o parcial).

SG: tiempo de supervivencia global.

SLP: supervivencia libre de progresión

La eficacia del tratamiento combinado de cetuximab e irinotecán fue superior a la de cetuximab en monoterapia, en términos de índice de respuesta objetiva (IRO), tasa de control de la enfermedad (TCE) y supervivencia libre de progresión (SLP). En el ensayo clínico aleatorizado no se demostró ningún efecto sobre la supervivencia global (cociente de riesgos: 0,91;  $p = 0,48$ ).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Al final de la perfusión, con la dosis recomendada de  $350 \text{ mg/m}^2$ , las concentraciones plasmáticas máximas medias del irinotecán y el SN-38 fueron de  $7,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$  y de  $56 \text{ ng/ml}$ , respectivamente. Los valores medios del área bajo la curva (AUC) fueron de  $34 \text{ } \mu\text{g.h/ml}$  y de  $451 \text{ ng.h/ml}$ , respectivamente. En el caso del metabolito SN-38 se observó una variabilidad interindividual generalizada de los parámetros farmacocinéticos.

### Distribución

En un estudio en fase I llevado a cabo en 60 pacientes, con una pauta posológica de irinotecán en perfusión intravenosa durante 30 minutos de  $100\text{-}750 \text{ mg/m}^2$  cada tres semanas, el volumen de distribución en estado estable ( $V_{ss}$ ):  $157 \text{ L/m}^2$ .

La unión a las proteínas plasmáticas de irinotecán y SN-38 *in vitro* fueron de alrededor del 65 y el 95 %, respectivamente.

### Biotransformación

Los estudios metabólicos y de equilibrio de masas que se han realizado con el fármaco radiomarcado con  $^{14}\text{C}$  han demostrado que más del 50 % de una dosis de irinotecán administrada por vía intravenosa se elimina en su forma inalterada, el 33 % se elimina a través de las heces, principalmente a través de la bilis, y el 22 %, a través de la orina.

Dos vías metabólicas representan al menos cada una el 12 % de la dosis:

- Hidrólisis mediada por la carboxilesterasas para formar el metabolito activo SN-38. El SN-38 se elimina principalmente mediante glucuronidación y, posteriormente por excreción biliar y renal (menos del 0,5 % de la dosis de irinotecán). Es probable que el SN-38-glucurónido se hidrolice posteriormente en el intestino.
- La oxidación promovida por las enzimas CYP3A tiene como resultado la apertura del anillo exterior de piperidina, con la formación de un derivado del ácido aminopentanoico (APC) y un derivado de amina primaria (NPC) (ver sección 4.5).

El irinotecán inalterado constituye la mayor parte de la sustancia presente en el plasma, seguida del APC, el glucurónido de SN-38 y el SN-38. Solo el SN-38 posee un efecto citotóxico significativo.

### Eliminación

En un estudio en fase I llevado a cabo en 60 pacientes, con una pauta posológica de irinotecán en perfusión intravenosa durante 30 minutos de 100-750 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, el irinotecán mostró un perfil de eliminación bi o trifásico. El aclaramiento plasmático medio fue de 15 l/h/m<sup>2</sup>. La semivida plasmática media de la primera fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, la de la segunda fase fue de 2,5 horas, y la de la fase terminal fue de 14,2 horas. El metabolito SN-38 mostró un perfil de eliminación bifásico, donde la semivida de eliminación terminal media fue de 13,8 horas.

El aclaramiento de irinotecán disminuye alrededor de un 40 % en los pacientes que padecen una bilirrubinemia de 1,5-3 veces por encima del límite superior de normalidad. En estos pacientes, una dosis de irinotecán de 200 mg/m<sup>2</sup> resulta en una exposición plasmática al fármaco comparable a la observada con 350 mg/m<sup>2</sup> en pacientes oncológicos con unos parámetros hepáticos normales.

### Linealidad/No linealidad

Se ha realizado un análisis de farmacocinética poblacional de irinotecán en 148 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, que fueron tratados con distintas pautas posológicas y con distintas dosis en los ensayos clínicos en fase II. Los parámetros farmacocinéticos estimados con un modelo tricompartmental fueron semejantes a los observados en los estudios en fase I. Todos los estudios han demostrado que la exposición a irinotecán (CPT-11) y al SN-38 aumenta proporcionalmente a la dosis administrada de CPT-11. Sus farmacocinéticas son independientes del número de ciclos o de ciclos previos y de la pauta posológica.

### **Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)**

La intensidad de las toxicidades principales que se observaron con el irinotecán (p. ej., leuconeutropenia y diarrea) está relacionada con la exposición (AUC) al fármaco precursor y al metabolito SN-38. En monoterapia, se observó una correlación significativa entre la toxicidad hematológica (disminución del recuento de leucocitos y neutrófilos en el nadir) o la intensidad de la diarrea y los valores del AUC del irinotecán y el metabolito SN-38.

### Pacientes con una actividad de la UGT1A1 reducida:

La uridina difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) está implicada en la desactivación metabólica del SN-38 (el metabolito activo del irinotecán) para inactivar el SN-38 glucurónido (SN-38G). El gen *UGT1A1* es sumamente polimórfico, lo que provoca unas capacidades metabólicas variables entre distintos individuos. Las variantes genéticas de UGT1A1 mejor caracterizadas son UGT1A1\*28 y UGT1A1\*6. Estas variantes y otras deficiencias congénitas de la expresión del UGT1A1 (como los síndromes de Crigler-Najjar y Gilbert) se asocian a una reducción de la actividad de esta enzima.

Los pacientes que metabolizan mal UGT1A1 (p. ej., homocigóticos 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. De acuerdo con los datos de diversos metaanálisis, el riesgo es mayor para los pacientes que reciben dosis de irinotecán >180 mg/m<sup>2</sup> (ver sección 4.4).

Se puede emplear la genotipificación de UGT1A1 para identificar los pacientes con mayor riesgo de neutropenia y diarrea graves. El UGT1A1\*28 homocigótico se da con una frecuencia del 8-20 % en las poblaciones europea, africana, latina y de Oriente Medio. La variante \*6 no está prácticamente presente en estas poblaciones. En la población de Asia Oriental, la frecuencia de \*28/\*28 es de aprox. 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 aprox. 17 %, 4 % para \*6/\*28 y 0,2 % para \*6/\*6.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

El irinotecán y el SN-38 han demostrado ser mutágenos *in vitro* en la prueba de aberraciones cromosómicas en líneas celulares COH (células epiteliales de ovario de hámster chino) e *in vivo* en la prueba de formación de micronúcleos en ratones. No obstante, en la prueba de Ames carecieron de cualquier potencial mutágeno.

En ratas tratadas una vez a la semana, durante 13 semanas, con la dosis máxima de 150 mg/m<sup>2</sup> (menos de la mitad de la dosis recomendada en el ser humano), no se observaron tumores relacionados con el tratamiento en las 91 semanas después del final de este.

Se han llevado a cabo estudios de toxicidad con dosis únicas y dosis múltiples en ratones, ratas y perros. Los principales efectos tóxicos se observaron en los sistemas hematopoyético y linfático. En el perro se notificó diarrea tardía asociada a atrofia y necrosis focal de la mucosa intestinal. También se observó alopecia en perros. La intensidad de estos efectos era dependiente de la dosis y reversible.

### Reproducción

El irinotecán fue teratógeno en ratas y conejos con dosis inferiores a la dosis terapéutica en humanos. En ratas, la fertilidad disminuyó en las crías nacidas de animales tratados que presentaban anomalías externas. Este efecto no se observó en las crías sanas desde el punto de vista morfológico. En las ratas gestantes se produjo una disminución del peso de la placenta, y en la progenie se redujo la viabilidad fetal y aumentaron las anomalías conductuales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Sorbitol (E-420)

Ácido láctico

Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables



## 6.2. Incompatibilidades

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

## 6.3. Periodo de validez

Antes de la apertura: 2 años.

La solución de hidroclicloruro de irinotecán es estable desde el punto de vista físico-químico con soluciones para perfusión (solución de cloruro sódico al 0,9 % [m/v] y solución de glucosa al 5 % [m/v]) hasta un máximo de 28 días, si se conserva en envases de polietileno de baja densidad (PEBD) o PVC a 5 °C o a 30 °C protegido de la luz. Cuando se expone a la luz, la estabilidad físico-química ha quedado demostrada hasta un máximo de 3 días.

Por tanto, se recomienda que para disminuir el peligro microbiológico se preparen las soluciones para perfusión justo inmediatamente antes de su uso y que comience la perfusión en cuanto sea posible después de su preparación.

Si no se usa de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario y no deben superar las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya efectuado bajo condiciones estériles controladas y validadas.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No refrigerar o congelar.

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

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

### 2 ml

Vial de vidrio de tipo I, de color marrón y 2 ml de capacidad, con tapón de goma de ETFE (etileno tetrafluoroetileno) recubierto con butilo de 13 mm, con cierre hermético Flip-off<sup>®</sup> de aluminio y plástico.

### 5 ml

Vial de vidrio de tipo I, de color marrón y 6 ml de capacidad, con tapón de goma de ETFE (etileno tetrafluoroetileno) recubierto con clorobutilo de 20 mm, con cierre hermético Flip-off<sup>®</sup> de aluminio y plástico.

### 15 ml

Vial de vidrio de tipo I, de color marrón y 15 ml de capacidad, con tapón de goma de ETFE (etileno tetrafluoroetileno) recubierto con clorobutilo de 20 mm, con cierre hermético Flip-off<sup>®</sup> de aluminio y plástico.

### 25 ml

Vial de vidrio de tipo I, de color marrón y 25 ml de capacidad, con tapón de goma de ETFE (etileno tetrafluoroetileno) recubierto con clorobutilo de 20 mm, con cierre hermético Flip-off<sup>®</sup> de aluminio y plástico.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Para un solo uso.

Al igual que con otros antineoplásicos, las perfusiones de irinotecán se deben preparar y manipular con precaución. Se deben utilizar gafas de protección, mascarilla y guantes.

Si el concentrado de irinotecán o las soluciones para perfusión entran en contacto con la piel, se debe eliminar de inmediato y lavar profusamente con agua y jabón. Si el concentrado de irinotecán o las soluciones para perfusión entran en contacto con membranas, se debe eliminar de inmediato con agua.

### *Preparación de la perfusión intravenosa:*

Al igual que con cualquier otro fármaco inyectable, la solución de irinotecán para perfusión SE DEBE PREPARAR EN CONDICIONES ASÉPTICAS (ver sección 6.3).

Si se observa algún precipitado en los viales o después de la reconstitución, el producto se debe desechar siguiendo los procedimientos normalizados de eliminación de citostáticos.

Extraiga del vial la cantidad necesaria de concentrado de irinotecán con una jeringa calibrada y en condiciones asépticas e inyéctela en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml que contenga únicamente una solución de cloruro de sodio al 0,9 % o una solución de glucosa al 5 %. Seguidamente, mezcle a fondo la solución para perfusión girando la bolsa o el frasco con la mano.

### *Eliminación:*

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

QILU PHARMA SPAIN S.L.,  
Paseo de la Castellana 40, Planta 8,  
Madrid, 28046,  
España

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

81771

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

Febrero 2017

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

02/2022

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/>