

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irinotecán Hospira 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 20 mg de hidrocloreuro de irinotecán trihidratado, equivalente a 17,33 mg de irinotecán.

Cada vial de 2 ml contiene 40 mg de hidrocloreuro de irinotecán como trihidrato.

Cada vial de 5 ml contiene 100 mg de hidrocloreuro de irinotecán como trihidrato

Cada vial de 25 ml contiene 500 mg de hidrocloreuro de irinotecán como trihidrato.

#### Excipientes(s) con efecto conocido

Contiene sorbitol (E429), 45 mg/ml.

Cada vial de 40 mg/2 ml contiene 0,069 mg/ml de sodio (0,14 mg).

Cada vial de 100 mg/5 ml contiene 0,071 mg/ml de sodio (0,35 mg).

Cada vial de 500 mg/25 ml contiene 0,071 mg/ml de sodio (1,77 mg).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido.

pH: 3,0-3,8

Osmolaridad: 276 mOsm/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Irinotecán Hospira está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado:

- En combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (FA) 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 (5-FU).

Irinotecán en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con expresión del receptor del factor de crecimiento epidémico (EGFR) en cáncer colorrectal metastásico con *KRAS no mutado (wild type)*, que no han recibido tratamiento previo para el cáncer metastásico o después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán (ver sección 5.1).

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

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

## 4.2 Posología y forma de administración

Sólo para adultos. La solución para perfusión diluida de irinotecán se debe realizar en una vena periférica o central.

### Dosis recomendada

Las dosis de irinotecán mencionadas en esta ficha técnica se refieren a mg de irinotecán hidrocloreto trihidratado.

### En monoterapia (en pacientes previamente tratados)

La dosis recomendada de irinotecán es de 350 mg/m<sup>2</sup> administrados en perfusión intravenosa, durante un periodo de 30 a 90 minutos cada tres semanas (ver secciones 4.4 y 6.6)

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

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

- irinotecán más 5FU/AF cada 2 semanas

La dosis recomendada de irinotecán es de 180 mg/m<sup>2</sup>, administrados en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un periodo de 30 a 90 minutos, seguido de perfusión con ácido folínico y 5-fluorouracilo.

Para la posología y forma de administración concomitante de cetuximab, ver la ficha técnica de este medicamento. Normalmente, se usa la misma dosis de irinotecán que la administrada en los últimos ciclos del régimen anterior de irinotecán. Irinotecán no debe administrarse antes de que haya transcurrido 1 hora desde la finalización de la perfusión con cetuximab.

Para la posología y forma de administración de bevacizumab, ver la ficha técnica de bevacizumab.

Para la posología y forma de administración de la combinación con capecitabina, ver sección 5.1 y la ficha técnica de capecitabina.

### Ajustes de dosis:

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

Debe aplicarse una reducción del 15 al 20 % en la dosis de irinotecán y/o 5FU, en caso de:

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

Las recomendaciones para la modificación de la dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con irinotecán se deben seguir de acuerdo a la ficha técnica de este medicamento.

De acuerdo con la ficha técnica de la capecitabina, se recomienda un ajuste de dosis inicial reduciendo la dosis de capecitabina a 800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, cuando se utiliza capecitabina en combinación en pacientes de 65 años o más. Ver también las recomendaciones de cambios de dosis para regímenes combinados indicados en la ficha técnica de capecitabina.

#### Duración del tratamiento:

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

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes con insuficiencia hepática:*

##### Monoterapia.

En pacientes con un estado general de la OMS  $\leq 2$ , se debería determinar la dosis inicial de irinotecán en función del nivel plasmático de bilirrubina (hasta 3 veces el límite superior del rango normal). En estos pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina superior al 50%, se reduce el aclaramiento de irinotecán (ver sección 5.2). Además existe un riesgo elevado de toxicidad hematológica. En este grupo de población se deben realizar semanalmente recuentos sanguíneos completos.

- En pacientes con un nivel de bilirrubina hasta 1,5 veces el límite superior del rango normal, la dosis recomendada de irinotecán es de 350 mg/ m<sup>2</sup>
- En pacientes con un nivel de bilirrubina de entre 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal, la dosis recomendada de irinotecán es de 200 mg/ m<sup>2</sup>
- Pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el límite superior del rango normal, no deben ser tratados con irinotecán (ver secciones 4.3 y 4.4 ).

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

##### *Pacientes con insuficiencia renal:*

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

##### *Personas de edad avanzada:*

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Enfermedad inflamatoria crónica del intestino y/o obstrucción intestinal (ver sección 4.4).

Historial de reacción de hipersensibilidad grave al hidrocloreto de irinotecán trihidratado o a alguno de los excipientes del producto listados en la sección 6.1.

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 O.M.S. > 2.

Uso concomitante con hierba de San Juan (ver sección 4.5)

En caso de contraindicaciones adicionales de cetuximab, bevacizumab o capecitabina consultar las fichas técnicas de estos medicamentos.

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

El uso de Irinotecán Hospira debe restringirse a servicios especializados en la administración de quimioterapia y debe administrarse solamente bajo la supervisión de un médico especializado en el empleo de quimioterapia antineoplásica.

Dada la naturaleza e incidencia de efectos adversos, irinotecán se prescribirá en los siguientes casos sólo tras haber analizado el beneficio esperado frente a los posibles riesgos terapéuticos:

- en pacientes con un factor de riesgo, en especial aquellos con un estado general de la O.M.S. = 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 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 un particular riesgo de neutropenia grave.

#### Diarrea tardía

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de diarrea tardía, es decir, diarrea que puede aparecer más de 24 horas después de la administración de irinotecán y en cualquier momento antes de la administración del ciclo siguiente. En monoterapia, la mediana de tiempo de la primera deposición líquida fue de cinco días después de la perfusión de irinotecán. Estos pacientes deben informar rápidamente a su médico de la aparición de la diarrea y comenzar el tratamiento adecuado inmediatamente.

Los pacientes con un riesgo superior de diarrea son aquellos que han sido previamente tratados con radioterapia abdominal/ pélvica, los pacientes con hiperleucocitosis basal y pacientes con estado general de la O.M.S. grado  $\geq 2$  y mujeres. Si no es tratada de forma adecuada, la diarrea puede ser mortal, especialmente si el paciente tiene neutropenia concomitante.

Tan pronto aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe beber importantes volúmenes de bebidas que contengan electrolitos y debe instituirse inmediatamente un tratamiento antidiarreico adecuado. Deben implementarse instrucciones específicas para que este tratamiento antidiarreico sea prescrito por el departamento donde le haya sido administrado el ciclo de irinotecán. Una vez fuera del hospital, los pacientes deben obtener la medicación prescrita para que puedan tratar la diarrea tan pronto como aparezca. Además, deben informar inmediatamente a su médico o al hospital donde se le haya suministrado irinotecán, de la aparición de dicha diarrea.

El tratamiento antidiarreico actualmente recomendado consiste en dosis elevadas de loperamida (una toma inicial de 4 mg, seguida por 2 mg cada 2 horas). Este tratamiento debe continuarse durante 12 horas después de la última deposición líquida y no debe modificarse. La loperamida no deberá administrarse a

estas dosis durante más de 48 horas consecutivas debido al riesgo de provocar íleo paralítico, ni tampoco durante menos de 12 horas.

Además del tratamiento antidiarreico, si la diarrea está asociada a neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro.

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

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

No se debe instaurar la administración profiláctica de loperamida, incluso en pacientes que presentaron diarrea tardía en administraciones previas del medicamento.

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

### Hematología

Durante el tratamiento con irinotecán, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de neutropenia y la importancia de la aparición de fiebre. Toda neutropenia febril (temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  y recuento de neutrófilos  $\leq 1.000$  células/mm<sup>3</sup>) debe ser urgentemente tratada en un hospital, con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa.

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

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

### Pacientes con insuficiencia hepática

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

Es preciso efectuar una monitorización semanal de los recuentos de sangre completos en pacientes con niveles de bilirrubina entre 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal, debido a un aclaramiento reducido de irinotecán (ver sección 5.2) y por tanto aumento del riesgo de hematotoxicidad en esta población. En pacientes que posean un valor de bilirrubina de más de 3 veces el límite superior del rango normal ver sección 4.3.

### Náuseas y vómitos

Antes de cada tratamiento con irinotecán, se recomienda el tratamiento profiláctico con antieméticos. Son frecuentes las náuseas y vómitos. Los pacientes con vómitos asociados a diarrea tardía deberán ser hospitalizados inmediatamente.

### Síndrome colinérgico agudo

En caso de síndrome colinérgico agudo (diarrea precoz y ciertos otros signos y síntomas como sudoración, dolor abdominal, miosis e hipersalivación), conviene administrar sulfato de atropina (0,25 mg por vía subcutánea) si no hay contraindicaciones clínicas (ver sección 4.8).

Debe tenerse precaución en pacientes con asma. Si el paciente experimenta un síndrome colinérgico grave y agudo, se recomienda la administración profiláctica de sulfato de atropina en las subsiguientes administraciones 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 el 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.

### Extravasación

Aunque irinotecán no se conoce por ser una sustancia vesicante, se debe tener precaución para evitar una extravasación, y la zona de perfusión se debe supervisar en busca de signos de inflamación. Si se diera una extravasación, se recomienda lavar bien la zona y aplicar hielo.

### Trastornos cardíacos

Después de la terapia con irinotecán se han observado eventos de isquemia miocárdica predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, otros factores de riesgo conocidos para enfermedades cardíacas, o la quimioterapia citotóxica previa (ver sección 4.8- Reacciones adversas).

En consecuencia, los pacientes con factores de riesgo conocidos deben ser estrechamente vigilados, y se deben tomar las medidas oportunas para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia)

### Efectos inmunosupresores / Aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas vivas o vivas atenuado en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo irinotecán, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. Debe evitarse la vacunación con una vacuna viva en pacientes en tratamiento con irinotecán. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

### *Personas de edad avanzada:*

Debido a la mayor frecuencia de disminución de las funciones biológicas, por ejemplo la función hepática, el tratamiento con irinotecán debe ser administrado con precaución en este tipo de pacientes (ver sección 4.2).

### Pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal

Estos pacientes no deben ser tratados con 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).

### Otros

Este medicamento contiene sorbitol, por lo que no es adecuado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. Raramente se han observado casos de insuficiencia renal, hipotensión o colapso circulatorio en pacientes que habían sufrido episodios de deshidratación asociada a diarrea y/o vómitos, o sepsis.

Se deben tomar medidas anticonceptivas durante y al menos tres meses después de la finalización del tratamiento (ver sección 4.6).

Pacientes tratados concomitantemente con irinotecán e inhibidores (por ejemplo, ketoconazol) o inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, Hierba de San Juan), pueden alterar el metabolismo del irinotecán y por tanto deben evitarse (ver sección 4.5)

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

No se puede rechazar la posibilidad de interacción entre irinotecán y agentes bloqueantes neuromusculares. Irinotecán es un anticolinesterásico, y medicamentos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar el efecto bloqueante neuromuscular del suxametonio y antagonizar el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes.

Varios estudios han demostrado que la administración concomitante de inductores del citocromo P450 3A (CYP3A) inductores como anticonvulsivantes (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) producen una disminución de la exposición al irinotecán, SN-38 y al glucurónido de SN-38 y también una disminución de los efectos farmacodinámicos. Se pudo observar que el efecto de dichos anticonvulsivantes produjo un descenso de al menos un 50% en el área bajo la curva (ABC) del SN-38 y del SN-38G. En la disminución de la exposición al irinotecán y sus metabolitos han podido jugar un papel, además de la inducción de los enzimas del citocromo P-450 3A, el aumento de la glucuronidación y el aumento de la excreción biliar.

Un estudio ha demostrado que la administración conjunta de ketoconazol disminuyó en un 87% el ABC del derivado del ácido aminopentanoico y aumentó en un 109% el ABC del SN-38 en comparación con el irinotecán administrado sólo.

Deben tomarse precauciones especiales en pacientes que toman simultáneamente medicamentos con efecto conocido inhidor (p.e. ketoconazol) o inductor (p.e. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina) de la metabolización del medicamento por el CYP3A4.

La administración simultánea de irinotecán con un inhibidor/inductor de esta vía metabólica puede alterar el metabolismo del irinotecán y, por lo tanto, debe evitarse (ver sección 4.4).

En un pequeño estudio farmacocinético (n=5) en el cuál se administró 350 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán concomitantemente con 900 mg de la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se observó un descenso del 42% en la concentración plasmática del metabolito activo del irinotecán, el SN-38.

Los preparados de *Hypericum Perforatum* (Hipérico, Hierba de San Juan) disminuyen los niveles plasmáticos del SN-38. Consecuentemente, los preparados de *Hypericum* no deben administrarse con irinotecán (ver sección 4.3).

La co-administración de fluorouracilo/ácido folínico en régimen de combinación no modifica la farmacocinética del irinotecán.

No hay evidencia de que cetuximab influya en el perfil de seguridad de irinotecán o viceversa.

Los resultados de un ensayo de interacción farmacológica no demostraron efecto significativo de bevacizumab en la farmacocinética de irinotecán y su metabolito activo SN38. Sin embargo, esto no impide el aumento de toxicidad debido a sus propiedades farmacológicas

Atazanavir sulfato

La administración concomitante de atazanavir sulfato, un inhibidor de la CYP3A4 y la UGT1A1, puede incrementar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo de irinotecán. Los médicos deberán tenerlo en cuenta cuando administren estos fármacos de forma simultánea.

#### Interacciones comunes a todos los citotóxicos:

El uso de anticoagulantes es frecuente debido al riesgo de episodios trombóticos en enfermedades tumorales. Si los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K están indicados, es preciso aumentar la frecuencia de la supervisión del índice internacional normalizado (INR, International Normalised Ratio) debido al estrecho margen terapéutico, la gran variabilidad intrasujeto en la trombogénesis sanguínea y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica.

#### Usos concomitantes contraindicados

- Vacuna antiamebílica: riesgo de reacción sistémica mortal a las vacunas.

#### Usos concomitantes no recomendados

- Vacunas de virus atenuados (a excepción de la vacuna antiamebílica): riesgo de enfermedad sistémica y potencialmente mortal (p.ej., infecciones). Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunodeprimidos debido a la enfermedad subyacente.

Use una vacuna de virus inactivados, si existe (poliomielitis)

- Fenitoína: riesgo de exacerbación de las convulsiones por fármaco citotóxico debido al aumento de la absorción gastrointestinal de fenitoína

#### Usos concomitantes a tener en cuenta

Ciclosporina, tacrolímus: inmunosupresión excesiva con riesgo de proliferación linfocitaria.

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

### Embarazo

No hay datos sobre la utilización de irinotecán en la mujer embarazada. Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. (Ver sección 5.3). Irinotecán no debería ser usado durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera el tratamiento con irinotecán. Los beneficios del tratamiento deberán ser valorados frente a los posibles riesgos para el feto en cada caso individual.

### Lactancia

Se desconoce si el irinotecán es excretado en la leche humana. <sup>14</sup>C-Irinotecán ha sido detectado en la leche de ratas en periodo de lactancia.. Irinotecán está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

### Fertilidad

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben usar anticonceptivos eficaces durante y hasta 1 mes y 3 meses después del tratamiento, respectivamente (ver sección 4.4).

No hay datos del efecto de irinotecán sobre la fertilidad en humanos. Los efectos adversos de irinotecán sobre la fertilidad de la descendencia han sido documentados en animales (ver sección 5.3)



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

Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de mareos o alteraciones visuales dentro de las 24 horas siguientes a la administración de irinotecán, siendo aconsejable no conducir vehículos ni manejar maquinaria si aparecen dichos síntomas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas descritas en esta sección se refieren sólo al tratamiento con irinotecán. No existen datos que indiquen que el perfil de seguridad de irinotecán se vea afectado por cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab las reacciones adversas adicionales notificadas fueron las esperadas con cetuximab (como exantema acneiforme 88%). Consultar la ficha técnica de cetuximab.

Consultar la ficha técnica de bevacizumab para las reacciones adversas del tratamiento combinado con bevacizumab.

Las reacciones adversas medicamentos notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán, además de las observadas en pacientes con capecitabina en monoterapia u observadas en grupos de mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia son las siguientes: Muy frecuentes, reacciones adversas al fármaco de todos los grados: trombosis/embolia; Frecuentes, todos los grados: reacción de hipersensibilidad, isquemia cardiaca e infarto de miocardio; Frecuentes, reacciones de grado 3 y 4: neutropenia febril. Para más información sobre los efectos adversos de capecitabina, consulte la ficha técnica del medicamento.

Las reacciones adversas de grado 3 y 4 notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán y bevacizumab, además de las observadas en pacientes con capecitabina en monoterapia o en grupos de mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia, son las siguientes: Frecuentes, de grado 3 y 4: neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión, isquemia cardiaca e infarto de miocardio. Para más información sobre los efectos adversos de capecitabina y bevacizumab, consulte las respectivas fichas técnicas de cada producto.

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

Los efectos secundarios han sido resumidos en la siguiente tabla con frecuencias MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada orden de frecuencia.

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$

Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $<100$

Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$

Muy raras:  $<1/10.000$ ; no conocida (no puede ser calculada a partir de los datos disponibles).

<i>Infecciones e infestaciones</i>	Raras: Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o fallo cardiocirculatorio en pacientes que presentaron sepsis.
	Desconocida Infecciones por hongos <sup>a</sup> Infecciones víricas <sup>b</sup>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<p>Muy frecuentes: Neutropenia (reversible y no acumulativa). Anemia. Trombocitopenia (en caso de terapia combinada) Episodios infecciosos (con monoterapia)</p> <p>Frecuentes: Neutropenia febril Episodios infecciosos (en terapia combinada) Episodios infecciosos asociados a neutropenia grave resultando en 3 casos de muerte. Trombocitopenia (en monoterapia)</p> <p>Muy raros: Un caso de trombocitopenia periférica con anticuerpos plaquetarios.</p> <p>Desconocida: Leucopenia.</p>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	<p>Poco frecuentes: Reacciones alérgicas moderadas.</p> <p>Raros: Reacciones anafilácticas/anafilactoides.</p>
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	Muy raros: Síndrome de lisis tumoral
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy raros: Trastorno del habla transitoria.
<i>Trastornos cardíacos</i>	Raros: Hipertensión durante o después de la perfusión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	<p>Poco frecuentes: Enfermedad intersticial pulmonar que se presenta con infiltrados pulmonares. Efectos tempranos como disnea</p>

*Trastornos gastrointestinales*

- Muy frecuentes: Diarrea tardía grave  
Náuseas y vómitos graves (con monoterapia)
- Frecuentes: Náuseas y vómitos graves (en terapia combinada)  
Episodios de deshidratación (asociados con diarrea y/o vómitos)  
Estreñimiento relacionado con irinotecán y/o loperamida.
- Poco frecuentes: Colitis pseudomembranosa (un caso documentado ha sido bacteriológico: *Clostridium difficile*).  
Insuficiencia renal, hipotensión o fallo cardiocirculatorio como consecuencia de la deshidratación asociada con diarrea y/o vómitos.  
Obstrucción intestinal, íleo paralítico o hemorragia gastrointestinal.
- Raros: Colitis, incluyendo tiflitis, colitis isquémica y ulcerativa.  
Perforación intestinal.  
Otros efectos leves incluyen anorexia, dolor abdominal y mucositis.  
Pancreatitis sintomática o asintomática.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

- Muy frecuentes: Alopecia (reversible)
- Poco frecuentes: Reacciones cutáneas leves.
- Desconocida: Erupción cutánea.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

- Raros: Al inicio del tratamiento, contracción muscular, calambres y parestesia

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Muy frecuentes: La fiebre en ausencia de infección y sin neutropenia grave concomitante (en monoterapia).

Frecuentes: Síndrome colinérgico agudo transitorio (los principales síntomas fueron definidos como diarrea temprana y un conjunto de síntomas tales como dolor abdominal, conjuntivitis, rinitis, hipotensión, vasodilatación, sudoración, escalofríos, malestar general, mareo, alteraciones visuales, miosis, lagrimeo e hipersalivación)  
Astenia

Poco frecuentes: Reacciones cutáneas en el lugar de la perfusión

*Exploraciones complementarias*

Muy frecuentes: Durante el tratamiento combinado, se observaron aumentos transitorios de los niveles séricos (grados 1 y 2) de ALT, AST, fosfatasa alcalina o bilirrubina ausencia de metástasis hepáticas progresivas.

Poco frecuentes: En monoterapia, se observaron aumentos transitorios, leves o moderados de los niveles séricos de ALT, AST, fosfatasa alcalina o bilirrubina ausencia de metástasis hepáticas progresivas.

Aumentos transitorios, leves o moderados de los niveles séricos de creatinina.

Durante el tratamiento combinado, se observaron aumentos transitorios de grado 3 de los niveles séricos de bilirrubina.

Raros: Hipopotasemia  
Hiponatremia

Muy raros: Aumentos de amilasa y/o lipasa.

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

<sup>b</sup> P. ej., herpes zóster, gripe, reactivación de la hepatitis B, colitis por citomegalovirus.

Las reacciones dosis-respuesta más comunes de irinotecán, ( $\geq 1/10$ ) son diarrea tardía (que se produce más de 24 horas después de la administración) y alteraciones hematológicas como neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Comunmente se observó síndrome colinérgico agudo grave. Los principales síntomas fueron definidos como diarrea temprana y un conjunto de síntomas tales como dolor abdominal, conjuntivitis, rinitis, hipotensión, vasodilatación, sudoración, escalofríos, malestar general, mareo, alteraciones visuales, miosis, lagrimeo y aumento de la salivación que ocurrieron durante la perfusión de irinotecán o dentro de las primeras 24 horas después tras la perfusión. Estos síntomas desaparecen tras la administración de atropina (ver sección 4.4).

### Diarrea tardía

*En monoterapia:* la diarrea grave aparece en el 20% de los pacientes que siguieron las recomendaciones de control de la diarrea. Diarrea tardía grave fue observada en el 14% de los ciclos de tratamiento evaluables. La mediana de tiempo de aparición de las primeras heces líquidas tras la perfusión de irinotecán fue de cinco 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 de tratamiento evaluables, el 3,9% mostraron diarrea grave.

### Trastornos hematológicos y del sistema linfático

#### Neutropenia

La neutropenia fue reversible y no acumulativa; la mediana de aparición del nadir fue de 8 días tanto en monoterapia como en terapia de combinación.

En monoterapia, se observó neutropenia en 78,7 % de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos  $<500 /\text{mm}^3$ ) en el 22,6% de los pacientes. De los ciclos de tratamiento evaluables, el 18% mostró un recuento de neutrófilos inferior a  $1.000 /\text{mm}^3$  incluyendo un 7,6% con un recuento de neutrófilos  $<500 /\text{mm}^3$ . La recuperación total se alcanzó en 22 días. Se informó de fiebre con neutropenia grave en el 6,2% de los pacientes y en el 1,7% de los ciclos de tratamiento. Episodios infecciosos ocurrieron en alrededor del 10,3% de los pacientes (2,5 % de los ciclos de tratamiento) y estos fueron asociados con neutropenia grave en aproximadamente el 5,3 % de los pacientes (1,1 % de los ciclos de tratamiento) y 2 casos acabaron en muerte.

En terapia combinada: se observó neutropenia en el 82,5% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$ ) en el 9,8% de los pacientes. De los ciclos de tratamiento evaluables, el 67,3% tuvieron un recuento de neutrófilos inferior a  $1.000 /\text{mm}^3$  incluyendo un 2,7% con un recuento de neutrófilos  $<500 /\text{mm}^3$ . En general, la recuperación total se suele alcanzar en 7-8 días

Fiebre con neutropenia grave se informó en un 3,4% de los pacientes y en un 0,9% de los ciclos de tratamiento. Episodios infecciosos ocurrieron en aproximadamente el 2% de los pacientes (0,5 % de los ciclos de tratamiento) y estuvieron asociados con neutropenia grave en aproximadamente el 2,1% de los pacientes (0,5% de los ciclos de tratamiento) y 1 caso resultó en muerte.

#### Anemia

En monoterapia:

Se comunicaron casos de anemia en el 58,7% de los pacientes (8% con hemoglobina  $< 8\text{g/dl}$  y 0,9% con hemoglobina  $< 6,5\text{g/dl}$ ).

En terapia combinada:

Se comunicaron casos de anemia en el 97,2% de los pacientes (2,1% con hemoglobina  $< 8 \text{g/dl}$ ).

Trombocitopenia:

En monoterapia:

Se ha observado trombocitopenia ( $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ) en el 7,4% de los pacientes y un 1,8% de los ciclos de tratamiento con 0,9% de los pacientes con recuento plaquetario  $\leq 50.000 /\text{mm}^3$  y un 0,2% de los ciclos de tratamiento. Casi todos los pacientes alcanzan la recuperación el día 22.

En terapia combinada:

Se ha observado trombocitopenia ( $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ) en el 32,6% de los pacientes y un 21,8% de los ciclos de tratamiento. No se registró trombocitopenia grave ( $<50.000/\text{mm}^3$ ).

En la experiencia post-comercialización se ha notificado un caso de trombocitopenia periférica con formación de anticuerpos antiplaquetarios.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9 Sobredosis**

Existen informes de sobredosificación, a dosis hasta aproximadamente de dos veces superior a la dosis terapéutica recomendada, las cuales pueden ser fatales. Las reacciones adversas más significativas fueron la neutropenia grave y la diarrea. No existe antídoto conocido para irinotecán. Debería iniciarse un tratamiento de soporte para prevenir la deshidratación producida por la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Código farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos.  
Código ATC : L01XX19

#### Datos experimentales

El irinotecán es un derivado semisintético de la camptotecina. Se trata de un agente antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la ADN topoisomerasa tipo 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 tipo I purificada y más citotóxico que irinotecán sobre varias líneas de células tumorales murinas o humanas. La inhibición de la ADN topoisomerasa tipo I por irinotecán o SN-38 induce lesiones en las cadenas simples del ADN que bloquean la replicación del ADN y son responsables de citotoxicidad. Esta actividad citotóxica está en función del tiempo y es específica de la fase S.

In vitro, irinotecán y SN-38 no son reconocidos por la glicoproteína-P (MDR), e irinotecán ejerce una actividad citotóxica frente a líneas celulares resistentes a doxorubicina y vinblastina.

Por otra parte, irinotecán posee un amplio espectro de actividad antitumoral in vivo frente a modelos tumorales murinos (adenocarcinoma ductal pancreático P03, adenocarcinoma mamario MA16/C, adenocarcinomas de colon C38 y C51) y frente a xenógrafos humanos (adenocarcinoma de colon Co-4,

adenocarcinoma mamario MX-1, adenocarcinomas gástricos ST-15 y SC-16). Irinotecán es activo frente a tumores que expresan la glicoproteína P (MDR) (leucemias P388 resistentes a vincristina y doxorubicina).

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

### Datos clínicos

#### En monoterapia como segunda línea de tratamiento en carcinoma metastásico colorrectal

En más de 980 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, en los que no había tenido éxito un régimen previo con 5FU, se realizaron ensayos clínicos en fase II/III con la pauta de administración de 3 veces por semana. La eficacia de irinotecán se evaluó en 765 pacientes con progresión de la enfermedad durante el tratamiento con 5FU en el momento de entrada en el estudio.

	Fase III					
	Irinotecán versus terapia de apoyo			Irinotecán versus 5-FU		
	Irinotecán	Terapia de soporte	Valores de p	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

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 de una dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> 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 fueron de 17 semanas y la mediana de supervivencia 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/m<sup>2</sup>, 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 para primera línea de tratamiento en carcinoma metastásico colorrectal

En terapia combinada con ácido folínico y 5-fluoroacilo

Se realizó un estudio en fase III en 385 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, recibiendo el tratamiento de primera elección, bien con el régimen de tratamiento cada 2 semanas (ver sección 4.2) o bien con el régimen de tratamiento semanal. En el régimen de tratamiento cada 2 semanas, en el día 1, la administración de 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán una vez cada 2 semanas fue seguida de una perfusión con ácido folínico (200 mg/m<sup>2</sup> durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y 5-fluorouracilo (400 mg/m<sup>2</sup> en bolus intravenoso, seguido de 600 mg/m<sup>2</sup> durante una perfusión intravenosa de 22 horas). En el día 2, el ácido

folínico y el 5-fluorouracilo fueron administrados a las mismas dosis y pautas posológicas. En el régimen de administración semanal, la administración de 80 mg/m<sup>2</sup> fue seguida por una perfusión de ácido folínico (500 mg/m<sup>2</sup> durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y después de 5-fluorouracilo (2300 mg/m<sup>2</sup> durante una perfusión intravenosa de 24 horas) durante 6 semanas.

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

	Regímenes combinados (n=198)		Régimen semanal (n=50)		Régimen cada 2 semanas (n=148)	
	CIH Irin. +5FU/AF	5FU/AF	CIH Irin. +5FU/AF	5FU/AF	CIH Irin. +5FU/AF	5FU/AF
Tasa de respuesta (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
Valores de p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediana del tiempo 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)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Valores de p	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediana del tiempo al fracaso del tratamiento (meses)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Valores de p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediana de la supervivencia (meses)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valores de p	p=0,028		NS		p=0,041	

CLH Irin.: irinotecán,

5FU: 5-fluorouracilo,

AF: ácido folínico,

NS: no significativo,

\*: Análisis de población por protocolo

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

Adicionalmente, la mediana del tiempo para el estado de deterioro definitivo fue significativamente más larga en el grupo que recibieron irinotecán en combinación con 5FU/AF que en el grupo que recibieron solo 5FU/AF (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 irinotecán, el tiempo hasta un deterioro definitivo fue constantemente más tardío. La evolución fue ligeramente mejor, en la escala de estatus de salud global -calidad de vida (QL) en el grupo de irinotecán combinado aunque no significativo, demostrando que puede alcanzarse la eficacia de irinotecán en tratamiento de combinación sin afectar a la calidad de vida.



En terapia combinada con cetuximan

EMR 62 202-013: este estudio aleatorizado en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica comparó la combinación de cetuximab e irinotecán más perfusión de 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/FA) (599 pacientes) con el mismo antineoplásico en monoterapia (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores de genotipo *KRAS salvaje* respecto al total de la población de pacientes evaluables para el gen *KRAS* fue del 64%.

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

Variable/Estadística	Población general		Población tipo <i>KRAS</i> salvaje	
	Cetuximab con FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab con FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95% IC)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
p-value	0,0038		0,0025	
PFS				
Razón de Riesgo (95% CI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
P value	0,0479		0,0167	

CI = intervalo de confianza, FOLFIRI = irinotecán más perfusión de 5-FU/FA, ORR = tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta total o parcial), PFS = tiempo de supervivencia libre de enfermedad.

*En combinación con cetuximab después del fracaso de irinotecán incluyendo la terapia citotóxica*

Se investigó la eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán en dos estudios clínicos. Recibieron el tratamiento combinado un total de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del EGFR en los que previamente había fracasado un tratamiento citotóxico que incluía irinotecán. Estos pacientes presentaban un estado funcional de Karnofsky mínimo del 60% pero la mayoría que tenía un estado funcional de Karnofsky  $\geq 80$  habían recibido la terapia combinada.

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

- IMCL CP02-9923: En este estudio abierto de grupo único se analizó el tratamiento combinado en 138 pacientes.

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

Estudio	n	ORR		DCR		PFS (meses)		OS (meses)	
		n [%]	95 % CI	n [%]	95 % CI	Mediana	95 % CI	Mediana	95% CI
Cetuximab + irinotecán									

EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1
CI = intervalo de confianza; DCR = tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta total, respuesta parcial o estabilización de la enfermedad a las 6 semanas); ORR = tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta total o parcial); OS = tiempo de supervivencia global; PFS = supervivencia libre de progresión									

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán fue superior a la de cetuximab en monoterapia, en cuanto a la tasa de respuesta objetiva (ORR), la tasa de control de la enfermedad (DCR) y la supervivencia libre de progresión (PFS). En el ensayo randomizado, no se demostraron efectos en el tiempo de supervivencia global (razón de riesgo 0,91;  $p = 0,48$ ).

En la terapia de combinación con bevacizumab

En un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, con control activo se estudió bevacizumab en combinación con irinotecán/5-FU/FA como tratamiento de primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto (estudio AVF2107g). La adición de bevacizumab a la combinación de irinotecán/5-FU/FA dio lugar a un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global. El beneficio clínico, medido como supervivencia global, se observó en todos los subgrupos preestablecidos de pacientes, incluyendo aquellos definidos según la edad, el sexo, estado general, localización del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica. Consultar la ficha técnica de bevacizumab. Los resultados de eficacia del estudio AVF2107g se resumen en la siguiente tabla:

	Brazo 1. Irinotecán/5-FU/FA/placebo	Brazo 2. Irinotecán/5-FU/FA/bevacizumab <sup>a</sup>
Número de pacientes	411	402
Supervivencia global		
Mediana de tiempo (meses)	15,6	20,3
95 % Intervalo de confianza	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Cociente de riesgo <sup>b</sup>		0,660
p valor		0,00004
Supervivencia libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	6,2	10,6
Cociente de riesgo <sup>b</sup>		0,54
p valor		<0,0001
Tasa de respuesta global		
Ratio [%]	34,8	44,8
95 % Intervalo de confianza	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p valor		0,0036

Duración de la respuesta		
Media de tiempo (meses)	7,1	10,4
25 – 75 Percentil (meses)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0
<sup>a</sup> 5 mg/kg cada dos semanas; <sup>b</sup> Relativo al brazo control.		

#### En la terapia de combinada con capecitabina

Los datos del estudio aleatorizado y controlado de fase III (EL CAIRO) apoyan el uso de capecitabina a una dosis inicial de 1000 mg/ m<sup>2</sup> durante 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecán como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. 820 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento secuencial (n=410) o tratamiento combinado (n=410). El tratamiento secuencial consistía en tratamiento de primera línea con capecitabina (1250 mg/ m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días), segunda línea con irinotecán (350 mg/ m<sup>2</sup> en el día 1), y tercera línea con una combinación de capecitabina (1000 mg/ m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/ m<sup>2</sup> en el día 1). El tratamiento de combinación consistió en tratamiento de primera línea con capecitabina (1000 mg/ m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) en combinación con irinotecán (250 mg/ m<sup>2</sup> en el día 1) (XELIRI) y el tratamiento de segunda línea con capecitabina (1000 mg/ m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) más oxaliplatino (130 mg/ m<sup>2</sup> en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento se administraron a intervalos de 3 semanas. En primera línea de tratamiento, la mediana de supervivencia libre de progresión en la población prevista para el tratamiento fue de 5,8 meses (IC del 95%, 5,1-6,2 meses) para capecitabina monoterapia y 7,8 meses (IC 95%, 7,0-8,3 meses) para XELIRI (p=0,0002)

Los datos de un análisis intermedio de un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, de fase II (AIO KRK 0604) apoyan el uso de capecitabina a una dosis inicial de 800 mg/ m<sup>2</sup> durante 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab para la primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. 115 pacientes asignados al azar fueron tratados con capecitabina combinada con irinotecán (XELIRI) y bevacizumab: La capecitabina (800 mg/ m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas, seguido de un periodo de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/ m<sup>2</sup> administrados por perfusión de 30 minutos en el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg administrados por perfusión de 30 a 90 minutos en el día 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes asignados al azar fueron tratados con capecitabina en combinación con oxaliplatino y bevacizumab: capecitabina (1000 mg/ m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas, seguido de un periodo de descanso de 7 días), el oxaliplatino (130 mg/ m<sup>2</sup> administrado en perfusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg administrados en perfusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). La supervivencia libre de progresión a los 6 meses en la población prevista para el tratamiento fue del 80% (XELIRI más bevacizumab) frente al 74% (XELOX + bevacizumab). La tasa global de respuesta (respuesta completa más respuesta parcial) fue de 45% (XELOX más bevacizumab) frente al 47% (XELIRI más bevacizumab).

#### Farmacocinética / farmacodinamia de datos

La intensidad de los efectos tóxicos mayoritarios derivados del tratamiento con irinotecán (por ejemplo, diarrea y neutropenia) están relacionada con la exposición (AUC, área bajo la curva) al fármaco y al metabolito SN-38. En monoterapia, se observó una correlación significativa entre la intensidad de la toxicidad hematológica (disminución de los leucocitos y neutrófilos en el nadir) o la intensidad de la diarrea y los valores de AUC, tanto de irinotecán como del metabolito SN-38

#### Pacientes con actividad UGT1A1 reducida

La uridina-difosfoglucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) participa en la desactivación metabólica del SN-38, el metabolito activo de irinotecán, a glucurónido SN-38 inactivo (SN-38G). El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que da lugar a una gran variabilidad de capacidades metabólicas entre individuos. Una variación específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región del promotor y se conoce como variante UGT1A1\*28. Esta variante y otras deficiencias congénitas en la expresión del gen UGT1A1 (como el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert) se asocian con una reducción de la actividad de la enzima. Datos de un metanálisis indican que los individuos con el síndrome de Crigler-Najjar (tipos 1 y 2) y los individuos homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 (síndrome de Gilbert) presentan un mayor riesgo de toxicidad hematológica (grados 3 y 4) tras la administración de irinotecán en dosis moderadas o altas ( $> 150 \text{ mg/m}^2$ ). No se estableció relación entre el genotipo UGT1A1 y la aparición de diarrea inducida por irinotecán.

A los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 se les debe administrar la dosis inicial normal de irinotecán. Sin embargo, estos pacientes deben ser vigilados para detectar posibles reacciones adversas hematológicas. Se debe considerar una reducción de la dosis inicial de irinotecán en pacientes que hayan experimentado previamente reacciones adversas hematológicas con el tratamiento anterior. No se ha establecido la reducción exacta de la dosis para esta población de pacientes, y cualquier modificación posterior de la dosis debe basarse en la tolerancia del paciente al tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4.).

Por el momento no existen datos suficientes para extraer conclusiones acerca de la utilidad del genotipado del UGT1A1.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Irinotecán y SN-38 (su metabolito activo) fueron evaluados en 60 pacientes mediante ensayos de fase I, empleando la pauta de administración recomendada, es decir, perfusión intravenosa de 30 minutos de 100 a  $750 \text{ mg/m}^2$  cada tres semanas.

La eliminación plasmática fue bifásica o trifásica. La semivida plasmática media de la primera fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, la de la segunda fase de 2,5 horas y la semivida de la fase terminal fue de 14,2 horas. La eliminación plasmática del SN-38 fue bifásica, y la semivida de eliminación en la fase terminal fue de 13,8 horas.

El pico de concentraciones plasmáticas medias del irinotecán y el SN-38, obtenidas al final de la perfusión con la dosis recomendada de  $350 \text{ mg/m}^2$ , fueron de  $7,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$  y  $56 \text{ ng/ml}$ , respectivamente, y el área bajo la curva media (AUC) de  $34 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  y  $451 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ .

Se observó una amplia variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos principalmente con el SN-38.

Se ha realizado un análisis farmacocinético de la población en 148 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con varios regímenes y a diferentes dosificaciones en ensayos en fase II. Los parámetros farmacocinéticos estimados con un modelo tri-compartimental fueron similares a los observados en estudios en fase I. Todos los estudios han demostrado que la exposición a irinotecán (CPT-11) o SN-38 se incrementa proporcionalmente con la dosis administrada de CPT-11; sus comportamientos farmacocinéticos son independientes del número de ciclos previos y de las pautas de administración.

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

Estudios metabólicos y de balance de masas efectuados con fármaco marcado con C-14 han demostrado que más del 50% de la dosis de irinotecán administrada por vía intravenosa se elimina de forma inalterada, 33% en heces, principalmente a través de la bilis y un 22% por vía urinaria.

Existen dos vías metabólicas que cada una supone aproximadamente un 12% de la dosis:

- Hidrólisis mediada por la carboxilesterasa para activar el metabolito SN-38. El SN-38 se elimina principalmente por glucuronidación y se excreta después por excreción renal o biliar (menos del 0,5 % de la dosis de irinotecán). Es probable que el SN-38-glucurónido sea seguidamente hidrolizado en el intestino.
- Oxidación promovida por los enzimas del citocromo P450 3A resultando en una apertura del anillo externo de la piperidina con formación de un derivado del ácido aminopentanoico (APC) y un derivado amina primario (NPC) (ver sección 4.5).

En plasma el compuesto mayoritario es el irinotecán inalterado, seguido por APC, SN-38-glucurónido y SN-38. Sólo SN-38 ha demostrado efecto citotóxico.

El aclaramiento de irinotecán disminuye en aproximadamente un 40 % en pacientes con bilirrubinemia entre 1,5 a 3 veces por encima del límite superior del rango normal. En estos pacientes una dosis de irinotecán de 200 mg/m<sup>2</sup> lleva a una exposición del medicamento en el plasma comparable a la observada a 350 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con cáncer con parámetros hepáticos normales.

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

Irinotecán y SN-38 han demostrado ser mutagénicos in vitro en el test de aberración cromosómica en las células CHO, así como en el test in vivo del micronúcleo en ratón. Sin embargo, en el test de Ames no se ha evidenciado ningún potencial mutagénico.

En ratas tratadas una vez por semana durante 13 semanas a la dosis máxima de 150 mg/m<sup>2</sup> (inferior a la mitad de la dosis humana recomendada), no se comunicaron tumores relacionados con el tratamiento 91 semanas después del final del tratamiento.

Se han realizado estudios de toxicidad a dosis única y a dosis repetida en 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 es reversible.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sorbitol (E420).  
 Ácido láctico (E270).  
 Hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico (para ajustar el pH).  
 Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

Vial cerrado: 3 años.

Una vez abiertos, los viales para inyección de Irinotecán Hospira deben ser usados inmediatamente ya que no contienen conservantes antimicrobianos.

Estabilidad tras la dilución:

La estabilidad química y física durante su uso se ha demostrado en glucosa 50 mg/ml (5%) y cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) durante 72 horas de 2-8 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debería emplearse inmediatamente. Si no es así, los tiempos de conservación y las condiciones previas al uso serán

responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder de 24 horas de 2 a 8°C, a menos que la dilución se haya efectuado en condiciones asépticas validadas y controladas.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar los viales en el embalaje exterior. No congelar.

Los viales de Irinotecán Hospira 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión deben ser protegidos de la luz.

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

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

- Vial de vidrio de 2 ml Onco-Tain® Tipo I marrón, con cierre de halobutilo de caucho recubierto con Teflón por su cara interna.
- Vial de vidrio de 5 ml Onco-Tain® Tipo I marrón, con cierre de halobutilo de caucho recubierto con Teflón por su cara interna.
- Vial de vidrio de 30 ml Onco-Tain® Tipo I marrón, con cierre de halobutilo de caucho recubierto con Teflón en su cara interna.

Cada envase contiene 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Onco-Tain® es el sistema de protección externa del vial, propiedad de Hospira.

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

La solución debe diluirse antes de su empleo. Para uso individual. Cualquier porción restante debe ser desechada.

El medicamento tras la dilución ha de ser transparente, sin color o ligeramente amarillo, libre de partículas visibles.

Como con otros agentes antineoplásicos, la perfusión de irinotecán debe ser preparada y manipulada con precaución. Es indispensable el empleo de gafas de protección, máscara y guantes.

Las mujeres embarazadas no deben manipular agentes citotóxicos.

Si Irinotecán Hospira concentrado o solución de perfusión entra en contacto con la piel, ésta debe enjuagarse inmediatamente y de forma intensiva con agua y jabón. Si Irinotecán Hospira concentrado o solución de perfusión entrara en contacto con las 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 debe ser preparada asépticamente (ver sección 6.3).

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

Extraer asépticamente la cantidad requerida de concentrado de irinotecán del vial con una jeringa calibrada e inyectar en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml conteniendo una solución ó de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) ó de glucosa 50 mg/ml (5%) únicamente. Mezclar cuidadosamente la solución a perfundir mediante rotación manual.

*Eliminación.* Todos los materiales empleados para la dilución y administración deben ser eliminados de acuerdo con los procedimientos aplicables a la eliminación de agentes citotóxicos

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

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead SL6 6RJ  
Reino Unido

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

65.899

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

10 de Junio de 2003

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

Mayo 2018