



## RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irinotecán MYLAN 20 mg/ml concentrado para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 2 ml contiene 40 mg de hidrocloreuro de irinotecán trihidrato, que equivale a 34,66 mg de irinotecán.

Cada vial de 5 ml contiene 100 mg de hidrocloreuro de irinotecán trihidrato, que equivale a 86,65 mg de irinotecán.

Cada vial de 15 ml contiene 300 mg de hidrocloreuro de irinotecán trihidrato, que equivale a 259,95 mg de irinotecán.

Cada vial de 25 ml contiene 500 mg de hidrocloreuro de irinotecán trihidrato, que equivale a 433,25 mg de irinotecán.

Cada ml de concentrado para la solución para perfusión contiene 20 mg de hidrocloreuro de irinotecán trihidrato, que equivale a 17,33 mg de irinotecán.

Excipiente: Sorbitol.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente.

El pH del concentrado para la solución para perfusión varía entre 3,0 y 4,0 y su osmolaridad varía entre 265 y 320 mosmol/l.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- En combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico y en pacientes sin quimioterapia previa para el tratamiento de la enfermedad avanzada.
- En monoterapia para pacientes que no han respondido al tratamiento establecido que contiene 5-fluorouracilo.

Irinotecán en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

CORREO ELECTRÓNICO

Sugerencias\_ft@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID

Sólo para adultos. Después de diluir Irinotecán MYLAN solución para perfusión, la perfusión se debe administrar en una vena periférica o central.

### **Posología recomendada:**

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

La posología recomendada de Irinotecán es de 350 mg/m<sup>2</sup> administrado en forma de perfusión intravenosa, durante un periodo de 30 a 90 minutos cada tres semanas (ver secciones 6.6 y 6.4).

#### En tratamiento combinado (en pacientes no tratados previamente):

Se ha evaluado la eficacia de Irinotecán en combinación con 5-fluorouracilo (5 FU) y ácido folínico (AF), utilizando la siguiente pauta de administración (ver sección 5.1):

Irinotecán y 5 FU/AF cada 2 semanas.

La dosis recomendada de Irinotecán es de 180 mg/m<sup>2</sup>, administrado cada 2 semanas en forma de perfusión intravenosa durante un periodo de 30 a 90 minutos, seguido por la perfusión de 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 tratamiento anterior con irinotecán. Irinotecán no debe administrarse antes de que haya transcurrido 1 hora desde la finalización de la perfusión de cetuximab.

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

### **Ajustes de dosis:**

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

Si procede, al comienzo de la siguiente perfusión, la dosis de Irinotecán y 5FU, debe reducirse de acuerdo con grado de acontecimiento adverso observado en la perfusión previa.. El tratamiento debe retrasarse 1 ó 2 semanas para permitir la recuperación completa de estos 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 conforme a la ficha técnica de este medicamento.

Ver la ficha técnica de bevacizumab para las modificaciones de dosis de bevacizumab cuando se administra en combinación con Irinotecán/SFU/AF.

### **Poblaciones especiales:**

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

En 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) y, por tanto, aumenta el riesgo 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 (LSN), la dosis recomendada de Irinotecán es de 350 mg/m<sup>2</sup>.
- En pacientes con un nivel de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el límite superior del rango normal (LSN), 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 (LSN), no deben ser tratados con Irinotecán (ver sección 4.3 y 4.4).

No existen datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática tratados con Irinotecán en terapia combinada.

***Pacientes con insuficiencia renal:*** no se recomienda el uso de Irinotecán en pacientes con insuficiencia renal, dado que no se han llevado a cabo estudios en este grupo de pacientes (ver sección 4.4 y 5.2).

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

***Niños:*** Irinotecán no se debe utilizar en niños.

### **Método de administración:**

Irinotecán MYLAN es citotóxico, para la información sobre la dilución y especiales precauciones de eliminación y otras manipulaciones, ver la sección 6.6

Irinotecán MYLAN se debe administrar como bolo intravenoso o perfusión intravenosa con una duración no inferior a 30 minutos y no superior a 90 minutos.

### **Duración del tratamiento:**

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

### **4.3. Contraindicaciones**

- Enfermedad inflamatoria crónica del intestino y/o obstrucción intestinal (ver sección 4.4).
- Historial de reacción de hipersensibilidad grave al hidrócloruro de Irinotecán o a alguno de los excipientes del producto.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.4 y sección 4.6)

- Nivel de bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal (ver sección 4.4)
- Insuficiencia grave de la médula ósea.
- Estado general de la O.M.S. > 2.
- Uso concomitante con Hierba de San Juan (ver sección 4.5).

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

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

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

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

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

Habitualmente, cuando se administra irinotecán en monoterapia, se prescribe en régimen de administración cada 3 semanas. Sin embargo, se puede considerar la pauta semanal (ver apartado 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 5 días después de la perfusión de Irinotecán. Estos pacientes deberán informar rápidamente a su médico de la aparición de la diarrea y comenzar el tratamiento adecuado inmediatamente.

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

Tan pronto aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe beber importantes volúmenes de bebidas que contengan electrolitos y debe iniciarse inmediatamente un tratamiento antidiarreico apropiado. El tratamiento antidiarreico se prescribirá en el departamento en el que se haya 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 el 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 inicio del tratamiento con altas dosis de loperamida.

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

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

### **Hematología**

Durante el tratamiento con Irinotecán, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos. Los pacientes deben ser advertidos acerca del riesgo de neutropenia y de la importancia de la aparición de fiebre. Toda neutropenia febril (temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  y recuento de neutrófilos  $\leq 1000$  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 pacientes con diarrea grave, se debe realizar 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. Se debe realizar una monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos en pacientes con niveles de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el límite superior del rango normal (LSN), ya que estos pacientes tienen un aclaramiento reducido de irinotecán (ver sección 5.2) y, por tanto, un riesgo incrementado de hematotoxicidad. Irinotecán no debe emplearse en pacientes que presenten un valor de bilirrubina de más de 3 veces el límite superior del rango normal (LSN) (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 tan pronto como sea posible.*

### **Síndrome colinérgico agudo**



En caso de síndrome colinérgico agudo (diarrea precoz y ciertos síntomas como sudoración, dolor abdominal, lagrimeo, miosis e hipersalivación), conviene administrar sulfato de atropina (250 microgramos 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 siguientes dosis de Irinotecán.

### Trastornos respiratorios

Es poco común la aparición de enfermedad pulmonar intersticial con el desarrollo de infiltrados pulmonares durante el tratamiento con irinotecán. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser mortal. Los factores de riesgo posiblemente asociados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen el uso de medicamentos pneumotóxicos, radioterapia y de factores de crecimiento. Los pacientes expuestos a los factores de riesgo se deberán controlar cuidadosamente por si aparecen síntomas respiratorios, antes y durante el tratamiento con irinotecán.

### Ancianos

El tratamiento con irinotecán debe administrarse con precaución en este tipo de pacientes, debido a que con mayor frecuencia presentan una disminución de las funciones biológicas, en particular la función hepática (ver sección 4.2).

### Pacientes con obstrucción intestinal

Estos pacientes no deben ser tratados con irinotecán hasta que se resuelva la obstrucción intestinal (ver sección 4.3).

### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

### Otros

Este medicamento contiene sorbitol (ver sección 2), por lo que no es adecuado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Raramente, se han observado casos de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia cardiovascular en pacientes que habían sufrido episodios de deshidratación asociada a diarrea, vómitos o sepsis.

La administración concomitante de irinotecán con inhibidores fuertes (por ejemplo, ketoconazol) o inductores de la isoenzima CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o hipérico) puede alterar el metabolismo del irinotecán, por lo que se debe evitar la administración conjunta (ver sección 4.5).

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

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

No se puede descartar la posibilidad de interacción entre irinotecán y agentes bloqueantes neuromusculares. El irinotecán es un anticolinesterásico, y los fármacos con este tipo de acción pueden prolongar el efecto bloqueante neuromuscular del suxametonio y antagonizar el bloqueo neuromuscular

de fármacos no despolarizantes.

Algunos estudios han demostrado que la administración concomitante de medicamentos anticonvulsivantes inductores del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) provoca una reducción de la exposición a irinotecán, a SN-38 y SN-38 glucurónido de SN-38 y una reducción de sus efectos farmacodinámicos. Los efectos de tales medicamentos anticonvulsivantes se reflejan en una disminución del AUC de SN-38 y SN-38G en un 50% o más. Además de la inducción de las isoenzimas 3A del citocromo P450, el aumento de la glucuronidación y el aumento de la excreción biliar pueden desempeñar un papel importante en la reducción de la exposición a irinotecán y sus metabolitos.

Un estudio ha demostrado que la administración conjunta de ketoconazol dio como resultado una disminución del AUC de APC (células presentadoras de antígenos) del 87% y un aumento del AUC de SN-38 del 109% en comparación con la administración de irinotecán solo.

Se deben tomar precauciones en pacientes que están tomando medicamentos que inhiben (por ejemplo, ketoconazol) o inducen (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) el metabolismo de medicamentos por el citocromo P450 3A. La administración concomitante de irinotecán con un inhibidor/inductor de esta vía metabólica puede alterar el metabolismo de irinotecán y debe evitarse (ver sección 4.4).

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

El hipérico reduce los niveles plasmáticos del SN-38. En consecuencia, los preparados con Hierba de San Juan no deben administrarse con irinotecán (ver sección 4.3).

La administración concomitante de 5-fluorouracilo/ácido folínico en tratamiento combinado no modifica la farmacocinética de irinotecán.

No existe ninguna evidencia de que el perfil de seguridad de irinotecán esté influenciado por cetuximab viceversa.

En un estudio, las concentraciones de irinotecán fueron similares en pacientes tratados con Irinotecán/5FU/FA solo y en combinación con bevacizumab. Se analizaron las concentraciones de SN-38, metabolito activo del irinotecán, en un subgrupo de pacientes (aproximadamente 30 casos por grupo de tratamiento). Las concentraciones de SN-38 fueron, como media, un 33% mayores en pacientes tratados con Irinotecán/5FU/FA en combinación con bevacizumab en comparación con Irinotecán/5FU/FA solo. Debido a la elevada variabilidad entre pacientes y al limitado tamaño de la muestra, no puede afirmarse que el incremento observado de las concentraciones de SN-38 fue debido a la administración de bevacizumab. Asimismo, se observó un pequeño incremento en la incidencia de los reacciones adversas como diarrea y leucopenia. Fue necesario hacer más reducciones de dosis de Irinotecán en los pacientes que recibieron Irinotecán/5FU/FA en combinación con bevacizumab.

A los pacientes que desarrollen diarrea grave, leucopenia o neutropenia con la combinación de bevacizumab e irinotecán, se les debe modificar la dosis según lo especificado en la sección 4.2.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

No hay información sobre la utilización de Irinotecán en mujeres embarazadas.

Irinotecán ha demostrado ser embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en la rata y el conejo. En consecuencia, no se debe administrar durante el embarazo (ver sección 4.3 y sección 4.4).

#### *Mujeres en edad fértil*

A las mujeres en edad fértil que sean tratadas con Irinotecán se les debe aconsejar evitar el embarazo e informar inmediatamente a su médico en caso de que éste tenga lugar (ver sección 4.3 y sección 4.4). Tanto las mujeres en edad fértil, como los hombres deberían utilizar métodos anticonceptivos durante y al menos tres meses después de la finalización del tratamiento.

#### *Lactancia*

Se ha detectado <sup>14</sup>C-irinotecán en la leche de ratas en periodo de lactancia. Se desconoce si Irinotecán se excreta en la leche materna humana. En consecuencia, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Irinotecán debido al potencial de reacciones adversas en niños lactantes (ver sección 4.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

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 a Irinotecán. No existe evidencia de que el perfil de seguridad de Irinotecán esté influenciado por cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales comunicadas fueron las esperadas con cetuximab (tales como el rash acneiforme en el 88% de los casos). Por tanto, también se debe consultar la información del producto de cetuximab.

Para la información acerca de las reacciones adversas en combinación con bevacizumab, ver la ficha técnica bevacizumab.

Las siguientes reacciones adversas, consideradas posibles o probablemente relacionadas con la administración de Irinotecán, han sido analizadas 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 5FU/AF en pauta de administración cada dos semanas a la dosis recomendada de 180 mg/m<sup>2</sup>.

Estimación de frecuencia: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); Frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Muy raro ( $< 1/10.000$ ).

## ***Transtornos gastrointestinales***

### ***Diarrea tardía***

La diarrea (sobrevvenida más de 24 horas después de la administración) constituye una toxicidad limitante para la dosis de Irinotecán.

#### En monoterapia:

Muy frecuente: La diarrea apareció en el 20% de los pacientes que siguieron las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. En el 14% de los ciclos evaluables se produjo diarrea grave. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas tras la perfusión de Irinotecán fue de 5 días.

#### En terapia combinada:

Muy frecuente: la diarrea grave apareció en el 13,1% de los pacientes que siguieron las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. En el 3,9 % de los ciclos de tratamiento evaluables se produjo diarrea grave.

Poco frecuente: se han descrito casos de colitis pseudo-membranosa, uno de los cuales se ha documentado bacteriológicamente (*Clostridium difficile*).

### ***Náuseas y vómitos***

#### En monoterapia:

Muy frecuente: las náuseas y vómitos fueron graves en el 10% de los pacientes tratados con antieméticos.

#### En terapia combinada:

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

### ***Deshidratación***

Frecuente: se han observado episodios de deshidratación, asociada normalmente a diarrea y/o vómitos.

Poco frecuente: se han observado casos de insuficiencia renal, hipotensión o fallo cardiaco o vascular en pacientes que han experimentado episodios de deshidratación asociada a diarrea o vómitos.

### ***Otros trastornos gastrointestinales***

Frecuente: se ha observado estreñimiento relacionado con Irinotecán y/o el uso de loperamida:

- En monoterapia: en menos del 10% de los pacientes.
- En terapia combinada: 3,4% de los pacientes.

Poco frecuente: obstrucción intestinal, ileo o hemorragia gastrointestinal.

Raro: colitis, incluyendo tiflitis, la colitis ulcerativa e isquémica y perforación intestinal. Algunos casos de pancreatitis sintomática o asintomática se han asociado al tratamiento con irinotecán.

Otros efectos leves incluyen anorexia, dolor abdominal y mucositis.

## ***Transtornos de la sangre y del sistema linfático***

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

#### En monoterapia:

Muy frecuente: se observó neutropenia 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 casos. En el 18% de los ciclos de tratamiento evaluables, se detectó un recuento de neutrofilos inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup> incluyendo un 7,6% con un recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup>. La recuperación total se alcanzó normalmente en 22 días.

Se ha observado anemia en el 58,7% de los pacientes (8% con hemoglobina < 80 g/l y 0,9% con hemoglobina < 65 g/l).

Frecuente: se notificó fiebre asociada a neutropenia grave en el 6,2% de los pacientes y en el 1,7% de los ciclos de tratamiento. Ocurrieron episodios de infección en el 10,3% de los pacientes (2,5% de los ciclos de tratamiento) y se asociaron con neutropenia grave en el 5,3% de los pacientes (1,1% de los ciclos de tratamiento), causando la muerte en 2 casos.

Se observó trombocitopenia (< 100.000 células/mm<sup>3</sup>) en el 7,4% de los pacientes y en el 1,8% de los ciclos de tratamiento incluyendo recuentos de plaquetas  $\leq$  50.000 células/mm<sup>3</sup> en el 0,9% de los pacientes y en el 0,2% de los ciclos de tratamiento. Casi todos los pacientes se habían recuperado en 22 días.

#### En terapia combinada:

Muy frecuente: se observó neutropenia en el 82,5% de los pacientes, siendo grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup>) en el 9,8% de los pacientes. De los ciclos de tratamiento evaluables, el 67,3% tuvieron un recuento de neutrófilos inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup>, incluyendo un 2,7% con un recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup>. La recuperación total se alcanzó normalmente en 7-8 días. Se describió casos de anemia en el 97,2% de los pacientes (2,1% con hemoglobina < 80 g/l). 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 de tratamiento. No se han observado casos de trombocitopenia grave (< 50.000 células/mm<sup>3</sup>). Se ha informado de un caso de trombocitopenia periférica asociada con formación anticuerpos antiplaquetarios.

Frecuente: se notificó fiebre asociada a neutropenia grave en el 3,4% de los pacientes y en el 0,9% de los ciclos de tratamiento.

Se presentaron episodios de infección en aproximadamente el 2% de los pacientes (0,5% de los ciclos de tratamiento) y estuvieron asociados con neutropenia grave en el 2,1% de los pacientes (0,5% de los ciclos de tratamiento), causando la muerte en 1 caso.

#### *Infecciones e infestaciones*

Poco frecuente: en pacientes con sepsis, se han observado casos de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia cardio-vascular.

#### ***Transtornos generales y alteraciones en el lugar de administración***

##### *Síndrome colinérgico agudo*

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

La astenia fue grave en menos del 10% de los pacientes tratados con monoterapia y en el 6,2% de los pacientes tratados en terapia combinada. No se ha establecido claramente la relación causal con Irinotecán.

Apareció fiebre en ausencia de infección sin neutropenia grave concomitante en menos del 12% de los pacientes tratados con monoterapia y en el 6,2% de quienes recibieron un tratamiento combinado.

Poco frecuente: se han descrito reacciones cutáneas leves en el lugar de la perfusión.

#### *Trastornos cardíacos*

Raro: hipertensión durante o después de la perfusión.

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Poco frecuente: enfermedad pulmonar intersticial que se manifiesta en forma de infiltrados pulmonares. Se han descrito efectos tempranos tales como disnea (ver la sección 4.4).

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Muy frecuente: alopecia reversible.

Poco frecuente: reacciones cutáneas leves.

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Poco frecuente: reacciones alérgicas leves.

Raro: reacciones anafilácticas o anafilactoides.

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Raro: al inicio del tratamiento, se han descrito efectos como contracción o calambre muscular y parestesia.

#### ***Exploraciones complementarias***

Muy frecuente: en terapia combinada, los niveles séricos transitorios (grados 1 y 2) de SGPT, SGOT, fosfatasa alcalina o bilirrubina se observaron, respectivamente, en el 15%, 11%, 11% y 10% de los pacientes, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas. Se observaron reacciones transitorias de grado 3 en el 0%, 0%, 0% y 1% de los pacientes, respectivamente. No se observaron reacciones de grado 4.

Frecuente: en monoterapia, se han observado elevaciones transitorios, de leves o moderados, en los niveles séricos de transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina en el 9,2%, 8,1% y 1,8% de los pacientes tratados, respectivamente, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas.

Asimismo, se han observado aumentos transitorios, de leves a moderados, en los niveles séricos de creatinina en el 7,3% de los pacientes.

Raro: hipocalemia e hiponatremia, principalmente asociadas a las diarreas y a los vómitos.

Muy raro: aumento de los niveles de amilasa y/o lipasa.

#### ***Trastornos del sistema nervioso***

Muy raro: Se han descrito trastornos transitorios del habla asociados a las perfusiones de Irinotecán.

### **4.9. Sobredosis**

Se han descrito casos de sobredosis, con dosis de hasta aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada, que pueden ser fatales. Las reacciones adversas más significativas descritas fueron la neutropenia grave y la diarrea grave. No se conoce ningún antídoto para Irinotecán. Así pues, debe 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

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos  
Código ATC: L01XX19

#### Datos experimentales

Irinotecán es un derivado semisintético de la camptotecina. Se trata de un fármaco antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I. El Irinotecán se metaboliza en la mayoría de tejidos por la carboxilesterasa a SN-38, que se ha mostrado más activo que el Irinotecán sobre la topoisomerasa I purificada y más citotóxico que irinotecán sobre varias líneas celulares tumorales murinas y humanas. La inhibición de la ADN topoisomerasa I por Irinotecán o SN-38 induce lesiones en el ADN monocatenárico que bloquean la horquilla de replicación del ADN y son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica fue dependiente del tiempo y específica de la fase S.

*In vitro*, Irinotecán y SN-38 no son reconocidos por la glicoproteína-P (MDR). Además, Irinotecán mostró actividad citotóxica frente a líneas celulares resistentes a doxorubicina y vinblastina.

Por otra parte, Irinotecán tiene un amplio espectro de actividad antitumoral *in vivo* frente a modelos tumorales murinos (adenocarcinoma ductal de páncreas P03, adenocarcinoma de mama MA16/C, adenocarcinomas de colon C38 y C51) y frente a xenoinjertos humanos (adenocarcinoma de colon Co-4, adenocarcinoma de mama Mx-1, adenocarcinomas gástricos ST-15 y SC-16). Irinotecán también es activo frente a tumores que expresan la glicoproteína-P (MDR) (leucemias P388 resistentes a vincristina y doxorubicina).

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

#### Datos clínicos

##### En monoterapia:

En más de 980 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, en los que había fracasado un régimen previo con 5FU, se realizaron ensayos clínicos en fase II/III, con una pauta de administración cada 3 semanas. 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 frente a tratamiento sintomático			IRINOTECÁN frente a 5FU		
	IRINOTECÁN n = 183	Terapia de apoyo n = 91	Valores de p	IRINOTECÁN n = 127	5FU n = 129	Valores de p
Supervivencia a los 6 meses sin progresión (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p= 0,03
Supervivencia a 12 meses (%)	36,2 *	13,8	p= 0,0001	44,8 *	32,4	p= 0,0351
Mediana de la supervivencia (meses)	9,2*	6,5	p= 0,0001	10,8*	8,5	p= 0,0351

NA: No aplicable.

\*: Diferencia estadísticamente significativa.

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

Además, se efectuaron estudios no comparativos en fase II en 304 pacientes tratados con una pauta posológica semanal con dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> administrado mediante perfusión intravenosa durante 90 minutos durante 4 semanas consecutivas seguidas por 2 semanas de descanso. En estos estudios, la mediana del tiempo para la progresión fue de 17 semanas y la mediana de supervivencia fue de 10 meses. Se ha observado un perfil de seguridad similar con la pauta de administración semanal en 193 pacientes con una dosis inicial de 125 mg/m<sup>2</sup>, comparado con la pauta de administración cada 3 semanas. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas fue el día 11.

#### En terapia combinada:

Se realizó un estudio en fase III en 385 pacientes con cáncer colorrectal metastásico previamente no tratados, que recibieron la pauta de administración cada 2 semanas (ver sección 4.2) o los tratamientos con pautas de administración semanales. Al usar la pauta de administración cada 2 semanas, después de la administración de Irinotecán a dosis de 180 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 2 semanas se administra la perfusión de ácido folínico (200 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de perfusión intravenosa de 2 horas) y 5-fluorouracilo (400 mg/m<sup>2</sup> en bolo intravenoso, seguido por 600 mg/m<sup>2</sup> durante una perfusión intravenosa de 22 horas). En el día 2 se administraron ácido folínico y 5-fluorouracilo con las mismas dosis y pautas. Al usar la pauta de administración semanal, después de la administración de Irinotecán a dosis de 80 mg/m<sup>2</sup> se administra la perfusión de ácido folínico (500 mg/m<sup>2</sup> en un periodo de perfusión intravenosa de 2 horas) y después 5-fluorouracilo (2300 mg/m<sup>2</sup> mediante perfusión por vía intravenosa) durante 6 semanas. En el ensayo sobre tratamiento combinado con las 2 pautas posológicas descritas anteriormente, se evaluó la eficacia de Irinotecán en 198 pacientes:

	Tratamientos combinados (n = 198)		Pauta semanal (n = 50)		Pauta cada 2 semanas (n= 148)	
	IRINOTECÁN +5FU/FA	5FU/FA	IRINOTECÁN +5FU/FA	5FU/FA	IRINOTECÁN +5FU/FA	5FU/FA
Tasa de respuestas (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
valor p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediana del tiempo hasta la progresión (meses)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
valor p	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Mediana de la duración de la respuesta (meses)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
valor p	NS		p= 0,043		NS	
Mediana de la duración de la respuesta y estabilización (meses)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
valor p	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediana del tiempo hasta el fracaso del tratamiento (meses)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
valor p	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Mediana de supervivencia (meses)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
valor p	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU: 5-fluorouracilo

AF: Ácido folínico

NS: No significativo

\*: Análisis de población según protocolo

En la pauta de administración semanal, la incidencia de diarrea grave fue del 44,4% en los pacientes tratados con Irinotecán combinado con 5FU/FA y del 25,6% en los tratados con 5FU/FA solos. La incidencia de neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup>) fue del 5,8% en los pacientes tratados con Irinotecán combinado con 5FU/FA y 2,4% en los tratados solo con 5FU/FA. Adicionalmente, la mediana de tiempo hasta el deterioro definitivo del estado funcional fue significativamente más prolongado en el grupo que recibieron Irinotecán en combinación con 5FU/AF que en el grupo que recibieron solo 5FU/FA (p = 0,046).

En este estudio en fase III se evaluó la calidad de vida usando el cuestionario EORTC QLQ-C30. El tiempo hasta el deterioro definitivo fue sistemáticamente más prolongado en los grupos tratados con Irinotecán. La evolución del estado general de salud y la calidad de vida fue algo mejor en el grupo de

Irinotecán en tratamiento combinado, aunque no de forma estadísticamente significativa, demostrando que se podría alcanzar la eficacia de Irinotecán en combinación sin afectar a la calidad de vida.

En combinación con cetuximab:

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán se ha estudiado en dos ensayos clínicos. En total, se administró el tratamiento combinado a un grupo de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que expresaba EGFR en los que recientemente había fracasado un tratamiento citotóxico con irinotecán y que tenían un estado funcional de Karnofsky mínimo de 60, aunque la mayoría de ellos tenía un estado funcional de Karnofsky  $\geq 80$ .

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 un solo grupo se investigó el tratamiento combinado en 138 pacientes.

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

Estudio	N	TRO		TCE		SSP (meses)		SG (meses)	
		n (%)	IC del 95%	n (%)	IC del 95%	Mediana	IC del 95%	Mediana	IC del 95%
Cetuximab + irinotecán									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCLCP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

IC: Intervalo de confianza, TCE: Tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable al menos durante 6 semanas), TRO: Tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), SG: Supervivencia global, SSP: Supervivencia sin progresión.

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán fue superior a la de cetuximab en monoterapia, en términos de tasa de respuesta objetiva (TRO), tasa de control de la enfermedad (TCE) y supervivencia sin progresión (SSP). En el ensayo aleatorizado, no se demostraron efectos sobre la supervivencia global (cociente de riesgos instantáneos: 0,91,  $p = 0,48$ ).

En combinación con bevacizumab:

En un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado, se evaluó bevacizumab en combinación con Irinotecán/5FU/FA como tratamiento de primera línea para el carcinoma metastásico de colon o recto (Estudio AVF2107g). La adición de bevacizumab a la combinación Irinotecán/5FU/FA produjo un incremento significativo de la supervivencia global. Se apreció el beneficio clínico, evaluado mediante la supervivencia global, en todos los subgrupos de pacientes pre-especificados, incluidos los definidos por la edad, el sexo, la situación funcional, la localización del tumor primario, el número de órganos afectados y la duración de la enfermedad metastásica. Ver también la ficha técnica de bevacizumab. Los resultados de eficacia del Estudio AVF2107g se resumen en la siguiente tabla.

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

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

<sup>b</sup>En relación con el grupo de control.

## Datos farmacocinéticos y farmacodinámicos

La intensidad de las principales reacciones adversas observadas con Irinotecán (por ejemplo, leucopenia o neutropenia y diarrea) están relacionados con la exposición al fármaco original y a su metabolito SN-38 (AUC). En monoterapia, se observaron correlaciones significativas entre la intensidad de la toxicidad hematológica (descenso del recuento de leucocitos y neutrófilos en el nadir) o la intensidad de la diarrea y los valores del AUC de Irinotecán y de su metabolito SN-38.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

En un estudio en fase I en 60 pacientes que recibieron una pauta consistente en una perfusión intravenosa durante 30 minutos de 100 a 750 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, se demostró que Irinotecán tiene un perfil de eliminación bifásico o trifásico. El aclaramiento plasmático alcanzó una media de 15 l/h/m<sup>2</sup> y el volumen de distribución en el estado estacionario (Vdss): 157 l/m<sup>2</sup>. La semivida plasmática media de la primera

fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, la de la segunda fase 2,5 horas y la semivida de la fase terminal fue de 14,2. Se demostró el perfil de eliminación bifásico del SN-38, con una semivida de eliminación en la fase terminal 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 mg/m<sup>2</sup>, fueron de 7,7 µg/ml y 56 ng/ml, respectivamente, y los valores de la media de las áreas bajo la curva (AUC) fueron 34 µg.h/ml y 451 ng.h/ml, respectivamente. Se observó una amplia variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos principalmente con el SN-38.

Se ha realizado un análisis farmacocinético poblacional de Irinotecán, en 148 pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con varias pautas 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) y SN-38 se incrementa proporcionalmente con la dosis administrada de CPT-11 y que sus parámetros farmacocinéticos son independientes del número de ciclos previos y de la pauta de administración.

La unión, *In vitro*, a proteínas plasmáticas de Irinotecán y de SN-38 fue aproximadamente del 65% y del 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. Cada una de ellas se corresponde aproximadamente con un 12% de la dosis:

- Hidrólisis mediada por la carboxilesterasa para activar 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 sea seguidamente hidrolizado en el intestino.
- Oxidación promovida por los enzimas del citocromo P450 3A, da lugar a la apertura de un anillo de 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 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 200 mg/m<sup>2</sup> de Irinotecán 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 son mutagénicos *in vitro* en el ensayo de aberración cromosómica en células CHO (células de ovario de hámster chino), así como en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratones.

No obstante, en el test de Ames no se ha evidenciado ningún potencial mutágeno.

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 describieron tumores relacionados con el tratamiento 91 semanas después del final del tratamiento.

Se han realizado estudios de toxicidad a dosis única y a dosis repetida en ratones, ratas y perros. Los principales efectos tóxicos afectaron en el sistema hematopoyético y linfático. En los perros, se informó de tardía asociada con atrofia y necrosis focal de la mucosa intestinal. También se observó alopecia en perros.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Sorbitol E420, ácido láctico, hidróxido sódico (para ajustar el pH), agua para inyectables.

### **6.2. Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3. Periodo de validez**

Vial cerrado  
2 años.

Solución para perfusión:

Después de la dilución en una solución de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml) o de glucosa al 5% (50 mg/ml), se ha demostrado que la estabilidad química y física del producto preparado se mantiene durante 24 horas a 2° C-8°C y a 25°C, protegido de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debería utilizarse inmediatamente. Si no se usara de forma inmediata, el tiempo y las condiciones de conservación del producto tras la reconstitución son responsabilidad del usuario y, normalmente, no se deben superar las 24 horas a 2°C-8°C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

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

Conservar en el embalaje original.

No congelar.

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

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

Vial de 2 ml (de vidrio ámbar de tipo I) de irinotecán (40 mg/2 ml) con un tapón de caucho clorobutilo y una tapa (tipo cápsula). Envase de 1, 5, 10 y 20 viales.

Vial de 5 ml (de vidrio ámbar de tipo I) de irinotecán (100 mg/5 ml) con un tapón de caucho clorobutilo y una tapa (tipo cápsula). Envase de 1, 5, 10 y 20 viales.

Vial de 15 ml (de vidrio ámbar de tipo I) de irinotecán (300 mg/15 ml) con un tapón de caucho clorobutilo y una tapa (tipo cápsula). Envase de 1, 5, 10 y 20 viales.

Vial de 25 ml (de vidrio ámbar de tipo I) de irinotecán (500 mg/25 ml) con un tapón de caucho clorobutilo y una tapa (tipo cápsula). Envase de 1, 5, 10 y 20 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

Como otros agentes antineoplásicos, Irinotecán MYLAN debe ser preparado y manipulado con precaución. Se recomienda utilizar gafas, mascarilla y guantes.

Si la solución de Irinotecán o la solución para perfusión entran en contacto con la piel, lavar inmediata y abundantemente con agua y jabón. Si la solución de Irinotecán o la solución para perfusión entran en contacto con las mucosas, lavar inmediata y abundantemente con agua.

#### **Preparación para administración mediante perfusión intravenosa**

Tal como sucede con cualquier otro medicamento inyectable, LA SOLUCIÓN DE IRINOTECÁN PARA PERFUSIÓN DEBE PREPARARSE EN CONDICIONES ASÉPTICAS.

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 según los procedimientos estándar para fármacos citotóxicos.

Extraiga con un método aséptico la cantidad necesaria de la solución de Irinotecán de los viales, utilizando una jeringuilla adecuada. A continuación, diluya la solución de Irinotecán en una bolsa o frasco de perfusión que contenga 100 o 250 ml de una solución de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml) o de glucosa al 5% (50 mg/ml), para obtener una concentración de 4,62 mg/ml a 0,81 mg/ml.

Administrar mediante perfusión i.v.

#### **Eliminación**

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

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
c/Plom 2-4, 5ª planta  
08038 – Barcelona  
España

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

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN OCTUBRE 2009**

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