

**IRINOTECAN IMA**
**IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100 mg/5ml**

Solución inyectable
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**
Cada frasco ampolla contiene:
Irinotecan clorhidrato trihidrato 100 mg
Excipientes: sorbitol, ácido láctico, agua para inyectables

#### INDICACIONES

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

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

Irinotecan en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGRF) con KRAS no mutado (wild type) que no han recibido tratamiento previo para el cáncer metastático o después del fracaso con un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecan.

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

Irinotecan en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastático.

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**
Sólo para adultos. La perfusión de irinotecan se debe realizar en una vena periférica o central.

**En monoterapia (en pacientes previamente tratados):** La dosis recomendada es de 350 mg/m² de irinotecan administrados en perfusión intravenosa durante un período de 30 a 90 minutos, cada tres semanas.

**En terapia combinada (en pacientes no tratados previamente):** La seguridad y eficacia de irinotecan en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico ha sido estudiada con la siguiente pauta de administración: irinotecan y 5-fluorouracilo/ácido folínico cada 2 semanas. La dosis recomendada de irinotecan es 180 mg/m², administrada en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un periodo de 30 a 90 minutos, seguido de perfusión con ácido folínico y 5- fluorouracilo.

**Irinotecan en combinación con cetuximab:** para la posología y forma de administración con cetuximab, consultar la ficha técnica de este medicamento. Normalmente la dosis empleada de irinotecan es la misma que la administrada en ciclos previos. Irinotecan no debe ser administrado hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab.

**Irinotecan en combinación con bevacizumab:** para la posología y forma de administración de bevacizumab, consultar la ficha técnica de este medicamento.

#### Ajuste de dosis

Irinotecan 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 irinotecan, y la de 5-fluorouracilo cuando proceda, debe reducirse de acuerdo con el acontecimiento adverso de peor grado observado en la perfusión previa. El tratamiento puede ser aplazado 1 ó 2 semanas para permitir la recuperación de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Debe aplicarse una reducción del 15 al 20% en la dosis de irinotecan y/o 5-fluorouracilo cuando proceda, en el caso de los siguientes acontecimientos adversos:
- toxicidad hematológica [neutropenia grado 4, neutropenia febril (neutropenia grado 3-4 y fiebre grado 2-4), trombocitopenia y leucopenia (grado 4)]
- toxicidad no hematológica (grado 3-4)
Consultar la ficha técnica de cetuximab para las recomendaciones a seguir en el ajuste de dosis de este medicamento cuando se administra en combinación con irinotecan.
Consultar la ficha técnica de bevacizumab para las recomendaciones a seguir en el ajuste de dosis de este medicamento cuando se administra en combinación con irinotecan/ 5-fluorouracilo/ ácido folínico.
De acuerdo a la ficha técnica de capecitabina, para pacientes de 65 años o más años

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

**Duración del tratamiento**
El tratamiento con irinotecan debe continuar hasta que haya una progresión objetiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

**Poblaciones especiales**
**Pacientes con insuficiencia hepática**
**En monoterapia:**

En los pacientes con un estado general de la OMS ≤ 2, la dosis inicial de irinotecan depende de los niveles de bilirrubina en sangre (hasta 3 veces el límite superior del rango normal, LSN). En los pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina mayor del 50%, se reduce el aclaramiento de irinotecan y por tanto, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. En consecuencia, en este grupo de pacientes deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente.
•En los pacientes con un nivel de bilirrubina hasta 1,5 veces el LSN, se recomienda una dosis de 350 mg/m² de irinotecan.
•En los pacientes con un nivel de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el límite superior del rango normal (LSN), se recomienda una dosis de 200 mg/ m² de irinotecan.
•Los pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el LSN, no deben ser tratados con irinotecan.

**En combinación:**
No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática tratados con irinotecan en combinación.

**Pacientes con insuficiencia renal:**
No se recomienda el uso de irinotecan en pacientes con insuficiencia renal, dado que no se han llevado a cabo estudios en este grupo de población.

**Población pediátrica:**
No se ha demostrado la eficacia y seguridad de irinotecan en este grupo de pacientes, por tanto, no se recomienda su uso en niños.

**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 una mayor frecuencia de disminución de las funciones biológicas. Este grupo de población necesitará una vigilancia más intensa.

**CONTRAINDICACIONES**
Hipersensibilidad al principio activo, irinotecan clorhidrato trihidrato o a alguno de los excipientes.
Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/u obstrucción intestinal.
Durante el embarazo y la lactancia.
Nivel de bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal.
Pacientes con insuficiencia grave de la médula ósea.
Pacientes con estado general de la OMS >2.
Uso concomitante con la Hierba de San Juan.
En el caso de contraindicaciones adicionales de cetuximab o bevacizumab o capecitabina, consultar las fichas técnicas de estos medicamentos.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

**El uso de irinotecan 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 los efectos adversos, irinotecan sólo se prescribirá en los siguientes casos 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 anti diarreico inmediato y 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 irinotecan en monoterapia, se prescribe en régimen de administración cada 3 semanas. Sin embargo, puede considerarse la pauta semanal en pacientes que pudieran necesitar un seguimiento más estrecho o en aquellos que presenten un riesgo especial de neutropenia grave.

#### Diarrea tardía

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de diarrea tardía, que puede aparecer después de 24 horas de la administración de irinotecan y en cualquier momento antes de la administración del ciclo siguiente. En monoterapia, la mediana de tiempo de la primera deposición líquida fue en el día 5 después de la perfusión de irinotecan. Estos pacientes deben informar rápidamente a su médico y comenzar inmediatamente el tratamiento adecuado. El riesgo de diarrea aumenta en pacientes con irradiación abdominal/pélvica previa, pacientes con hiperleucocitosis basal, pacientes con estado general de la OMS grado ≥2 y mujeres. Si no es tratada de forma adecuada, la diarrea podría llegar a poner en riesgo la vida, especialmente si el paciente tiene neutropenia concomitante. Tan pronto aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe beber importantes volúmenes de líquidos que contengan electrolitos y debe iniciar un adecuado tratamiento anti diarreico inmediatamente. Este tratamiento anti diarreico será prescrito por el departamento donde le haya sido administrado el ciclo de irinotecan. 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 irinotecan, si aparece dicha diarrea y cuándo ocurre.

El tratamiento anti diarreico actualmente recomendado consiste en dosis elevadas de loperamida (una primera toma de 4 mg y luego 2 mg cada 2 horas). Este tratamiento debe continuarse durante 12 horas después de la última deposición líquida y no debe modificarse. La loperamida no deberá administrarse a estas dosis durante más de 48 horas consecutivas, debido al riesgo de provocar ileo paralítico, ni tampoco durante menos de 12 horas. Si la diarrea va acompañada de neutropenia grave (recuento de neutrófilos <500 células/ mm³), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro además del tratamiento anti diarreico. Además del tratamiento antibiótico, se recomienda la hospitalización para el tratamiento de la diarrea en los siguientes casos:
- diarrea acompañada de fiebre.
- diarrea grave (que requiera hidratación por vía intravenosa).
- diarrea que persista más de 48 horas después del comienzo de la terapia con altas dosis de loperamida.

No se debe instaurar ninguna administración profiláctica de loperamida, incluso en pacientes que presentaron diarrea tardía en ciclos previos. En los pacientes que hayan presentado una diarrea grave se recomienda una reducción de la dosis en los ciclos siguientes.

#### Hematología

Durante el tratamiento con irinotecan, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos completos. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de neutropenia y de la importancia de la aparición de fiebre. Toda neutropenia febril (temperatura > 38°C y recuento de neutrófilos ≤1000 células/mm³) debe ser tratada de urgencia en el hospital, con antibióticos intravenosos de amplio espectro.

En pacientes que han experimentado eventos hematológicos graves, se recomienda reducir la dosis en administraciones posteriores.

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Al inicio del tratamiento y antes de cada ciclo deben realizarse pruebas de la función hepática. En los pacientes con un nivel de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el LSN, deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente, ya que el aclaramiento de irinotecan se reduce y por tanto, aumenta el riesgo de hematotoxicidad en esta población. Los pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el LSN, no deben ser tratados con irinotecan.

#### Náuseas y vómitos

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

#### Síndrome colinérgico agudo

En caso de síndrome colinérgico agudo, (definido como diarrea precoz y por un conjunto de síntomas tales como sudoración, calambres abdominales, lagrimeo, miosis y salivación) debe administrarse sulfato de atropina (250 microgramos por vía subcutánea) a menos que esté contraindicado clínicamente. Se debe tener precaución en pacientes con asma. En pacientes que hayan experimentado un síndrome colinérgico grave y agudo, se recomienda la administración profiláctica de sulfato de atropina en las subsiguientes dosis de irinotecan.

#### Trastornos respiratorios

Durante el tratamiento con irinotecan es poco frecuente la 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 estrechamente para detectar síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con irinotecan.

#### Ancianos

Debido a una mayor frecuencia de la disminución de las funciones biológicas, especialmente

las funciones hepáticas, en pacientes de edad avanzada, la dosis de irinotecan debe ser cuidadosamente seleccionada para pacientes de esta población.

#### Pacientes con obstrucción intestinal

Estos pacientes no deben ser tratados con irinotecan hasta que se produzca una recuperación de la obstrucción intestinal.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal.

#### Otros

Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o fallo circulatorio en pacientes que habían sufrido episodios de deshidratación asociados con diarrea y/o vómitos o sepsis. Durante el tratamiento y al menos tres meses después de su finalización deben tomarse medidas anticonceptivas. Debe evitarse la administración concomitante de irinotecan con fármacos que sean inhibidores fuertes (por ejemplo ketoconazol) o inductores (por ejemplo rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o la hierba de San Juan) de la vía del citocromo CYP3A4 ya que puede alterarse el metabolismo de irinotecan y, por lo tanto, debe evitarse. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento. Este medicamento contiene mered de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis máxima posológica que es 350 mg/ m², por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

#### INTERACCIONES

No se puede descartar la posibilidad de interacción entre el irinotecan y agentes bloqueantes neuromusculares. Dado que irinotecan tiene actividad anticolinesterasa, los fármacos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y pueden antagonizar el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes. Varios estudios han demostrado que la administración concomitante de fármacos anticonvulsivantes inductores del CYP3A (ej: carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) conducen a una reducción en la exposición a irinotecan, SN-38 y glucurónido de SN-38 y, a una reducción de los efectos farmacodinámicos. De hecho, la reducción del AUC de los metabolitos SN-38 y SN-38G llegaba hasta un 50% o más en la administración conjunta con estos fármacos anticonvulsivantes. Además de la inducción por las enzimas del citocromo P4503A, el aumento de la glucuronidación y el aumento de la excreción biliar pueden participar en la reducción de la exposición a irinotecan y sus metabolitos. Un estudio mostró que la administración concomitante de irinotecan con ketoconazol conducía a una disminución del 87% en el AUC del metabolito APC (derivado del ácido aminopentanoico) y un aumento del 109% en el AUC del metabolito SN-38, en comparación con la administración de irinotecan solo.

Se debe tener precaución en pacientes que estén tomando simultáneamente fármacos que inhiben (ej: ketoconazol) o inducen (ej: carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) el metabolismo por el citocromo P4503A. La administración concomitante de irinotecan con un inhibidor/inductor de esta vía metabólica debe ser evitada ya que el metabolismo de irinotecan puede verse alterado. En un ensayo farmacocinético reducido (n=5) en el que irinotecan se administró a una dosis de 350 mg/ m² conjuntamente con 900 mg de Hierba de San Juan (Hypericum perforatum), se observó una disminución del 42% en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo SN-38. Como consecuencia, la Hierba de San Juan no debe ser administrada con irinotecan. La coadministración de 5-fluorouracilo y ácido folínico en los regímenes combinados no altera la farmacocinética de irinotecan.

No hay evidencias de que cetuximab influya en el perfil de seguridad de irinotecan o viceversa. En un estudio se demostró que las concentraciones de irinotecan en pacientes en tratamiento con irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico sólo y en combinación con bevacizumab, eran similares. Se analizaron las concentraciones de SN-38, el metabolito activo de irinotecan, en un subgrupo de pacientes (aproximadamente 30 por brazo de tratamiento).

En los pacientes que recibieron irinotecan/5- fluorouracilo/ácido folínico en combinación con bevacizumab, las concentraciones de SN-38 fueron de media un 33% más elevadas que en los pacientes a los que únicamente se les administraba la combinación irinotecan/5- fluorouracilo/ácido folínico. Debido a la alta variabilidad interindividual y a la muestra limitada, no se puede asegurar que el aumento observado en los niveles de SN-38 sea debido a bevacizumab. Se produjo un pequeño aumento de la diarrea y leucopenia. Se notificaron más reducciones de dosis de irinotecan en los pacientes tratados con irinotecan/5- fluorouracilo/ácido folínico en combinación con bevacizumab. En aquellos pacientes que presenten diarrea grave, leucopenia o neutropenia cuando se administre irinotecan en combinación con bevacizumab se deberá modificar la dosis de irinotecan tal y como se especifica en la sección Advertencias.

#### EMBARAZO Y LACTANCIA

**Embarazo**
No existen datos sobre la utilización de irinotecan en mujeres embarazadas. Irinotecan ha demostrado ser embriotóxico, fetotóxico y teratógeno en la rata y en el conejo. En consecuencia, no se debe administrar irinotecan durante el embarazo.

**Mujeres en edad fértil**

A las mujeres en edad fértil que sean tratadas con irinotecan se les debe aconsejar evitar el embarazo y deben informar inmediatamente a su médico en caso de que éste tenga lugar. Las mujeres en edad fértil y también los hombres deben usar métodos anticonceptivos durante y por un mínimo de tres meses después de la finalización del tratamiento.

**Lactancia**

<sup>14</sup>C- irinotecan ha sido detectado en la leche de ratas en periodo de lactancia. Se desconoce si irinotecan es excretado a través de la leche materna en el ser humano. En consecuencia, dada la posibilidad de reacciones adversas en niños lactantes, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con irinotecan.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

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

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas descritas en esta sección se refieren sólo al tratamiento con irinotecan. No existen datos que indiquen que el perfil de seguridad de irinotecan 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 las respectivas fichas técnicas de irinotecan y cetuximab para las reacciones adversas del tratamiento combinado.

Consultar la ficha técnica de bevacizumab para las reacciones adversas del tratamiento combinado. Las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecan además de las observadas con capecitabina en monoterapia o las observadas con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia incluyen:

- Reacciones adversas muy frecuentes de todos los grados: trombosis/embolismo
- Reacciones adversas frecuentes de todos los grados: reacciones de hipersensibilidad, isquemia cardiaca/infarto

- Reacciones adversas frecuentes de grados 3/4: neutropenia febril

Las reacciones adversas de grados 3/4 notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecan y bevacizumab además de las observadas con capecitabina en monoterapia o las observadas con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia incluyen:

- Reacciones adversas frecuentes de grados 3/4: neutropenia, trombosis/embolismo, hipertensión e isquemia cardiaca/infarto

Para información completa sobre las reacciones adversas, consultar las respectivas fichas técnicas de capecitabina y bevacizumab.

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

**Infecciones e infestaciones**

Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o fallo cardiocirculatorio en pacientes que presentaron sepsis.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

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

**En monoterapia:**

Se observó neutropenia en el 78,7 % de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³) en el 22,6 % de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 18% tenían un recuento de neutrófilos por debajo de 1.000 células/mm³ incluyendo un 7,6 % con un recuento < 500 células/mm³. Hacia el día 22 generalmente se alcanzaba la recuperación completa. Se notificó fiebre con neutropenia grave en el 6,2 % de los pacientes y en el 1,7 % de los ciclos. Se produjeron episodios infecciosos en cerca del 10,3 % de los pacientes (2,5 % de los ciclos) y estuvieron asociados con neutropenia grave en cerca del 5,3 % de los pacientes (1,1 % de los ciclos), con resultado de muerte en dos casos.

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

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

**En tratamiento combinado:**

Se observó neutropenia en el 82,5 % de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³) en el 9,8 % de los pacientes.

De los ciclos evaluables, el 67,3 % tenían un recuento de neutrófilos por debajo de 1.000 células/mm³ incluyendo un 2,7 % con un recuento < 500 células/mm³. En 7-8 días generalmente se alcanzaba la recuperación completa. Se notificó fiebre con neutropenia grave en el 3,4 % de los pacientes y en el 0,9% de los ciclos.

Se produjeron episodios infecciosos en cerca del 2 % de los pacientes (0,5% de los ciclos) y estuvieron asociados con neutropenia grave en cerca del 2,1 % de los pacientes (0,5% de los ciclos), con resultado de muerte en 1 caso.

Se notificó anemia en el 97,2 % de los pacientes (2,1 % con hemoglobina < 8 g/dl). Se observó trombocitopenia (< 100.000 células/mm³) en el 32,6 % de los pacientes y en el 21,8 % de los ciclos. No se observó trombocitopenia grave (< 50.000 células/mm³). En la experiencia post-comercialización se ha notificado un caso de trombocitopenia periférica con anticuerpos antiplaquetarios.

**Trastornos del sistema inmunológico**

Se han notificado con poca frecuencia reacciones alérgicas leves y casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides.

**Trastornos del sistema nervioso**

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos muy raros de trastornos transitorios del habla asociados con la perfusión de irinotecan.

En pacientes tratados con irinotecan se han notificado trastornos del habla, generalmente de naturaleza transitoria; en algunos casos, la reacción fue atribuida al síndrome colinérgico observado durante o poco tiempo después de la perfusión de irinotecan.

**Trastornos cardíacos**

Se han notificado casos raros de hipertensión durante o tras la perfusión.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

La enfermedad pulmonar intersticial, en forma de infiltrados pulmonares es poco frecuente durante el tratamiento con irinotecan. Se han notificado efectos tempranos, tales como disnea.

**Trastornos gastrointestinales**

**Diarrea tardía:** La diarrea, que aparece después de 24 horas de la administración, es una toxicidad limitante de la dosis de irinotecan.

**En monoterapia:** se ha observado diarrea grave en el 20 % de los pacientes que seguían las recomendaciones para el manejo de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 14 % tenían una diarrea grave. La mediana del tiempo de comienzo de la primera deposición líquida fue en el día 5 tras la perfusión de irinotecan.

**En tratamiento combinado:** se ha observado diarrea grave en el 13,1 % de los pacientes que seguían las recomendaciones para el manejo de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 3,9 % tenían una diarrea grave. Se han notificado casos poco frecuentes de colitis pseudomembranosa, uno de los cuales ha sido documentado bacteriológicamente (Clostridium difficile).

**Náuseas y vómitos:**

**En monoterapia:** las náuseas y vómitos fueron graves en aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con fármacos antieméticos.

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

**Deshidratación:** Se han notificado episodios de deshidratación frecuentemente asociados con diarrea y /o vómitos. Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o fallo cardiocirculatorio en pacientes que presentaron episodios de deshidratación asociados con diarrea y /o vómitos.

**Otras alteraciones gastrointestinales:**

Se ha observado estreñimiento relacionado con irinotecan y /o loperamida, distribuido:

- en monoterapia: en menos del 10 % de los pacientes

- en tratamiento combinado: 3,4 % de los pacientes

Se han notificado casos poco frecuentes de obstrucción intestinal, íleo o hemorragia gastrointestinal y casos raros de colitis, incluyendo tiflitis, colitis isquémica y ulcerativa. Se notificaron casos raros de perforación intestinal. Otros efectos leves incluyeron anorexia, dolor abdominal y mucositis. Casos raros de pancreatitiis, sintomáticos o asintomáticos, se han asociado con el tratamiento con irinotecan.

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

La alopecia fue muy frecuente y reversible. Se han notificado, aunque con poca frecuencia, reacciones cutáneas leves.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Se han notificado efectos tempranos, tales como contracciones o calambres musculares y parestesias.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**
**Síndrome colinérgico agudo:**

Se observó síndrome colinérgico agudo grave y transitorio en el 9 % de los pacientes tratados en monoterapia y en el 1,4 % de los pacientes en tratamiento combinado. 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 desaliniación que ocurrieron durante la perfusión de irinotecan o dentro de las primeras 24 horas tras la perfusión. Estos síntomas desaparecen tras la administración de atropina.

La astenia fue grave en menos del 10 % de los pacientes tratados en monoterapia y en el 6,2 % de los pacientes en tratamiento combinado. No se ha establecido claramente la relación causal con irinotecan. Se presentó fiebre, en ausencia de infección y sin neutropenia grave concomitante en el 12 % de los pacientes tratados en monoterapia y en el 6,2 % de los pacientes en tratamiento combinado. Se han notificado reacciones leves en el lugar de la perfusión, aunque con poca frecuencia.

**Exploraciones complementarias**

En monoterapia, se observaron aumentos transitorios, leves o moderados, de los niveles séricos de las transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina en el 9,2 %, 8,1 % y 1,8 % de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas. Se han observado aumentos transitorios, leves o moderados de los niveles séricos de creatinina en el 7,3 % de los pacientes. En el tratamiento combinado, se observaron aumentos transitorios de los niveles séricos (grados 1 y 2) de GPT, GOT, fosfatasa alcalina o bilirrubina en el 15 %, 11 %, 11 % y 10 % de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas. Se observaron alteraciones transitorias de grado 3 en el 0 %, 0%, 0 % y 1 % de los pacientes, respectivamente. No se observaron alteraciones de grado 4. Se han notificado muy raramente aumentos de la amilasa y /o de la lipasa. Se han notificado casos raros de hipopotasemia e hiponatremia, la mayoría relacionados con la diarrea y los vómitos.

**SOBREDOSIS**

Se han notificado casos de sobredosis a dosis de hasta aproximadamente dos veces la dosis terapéutica recomendada, que pueden ser mortales. Las reacciones adversas más significativas fueron la neutropenia y la diarrea grave. No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de irinotecan. Deberán proporcionarse los máximos cuidados de soporte para prevenir la deshidratación debida a la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 444 8694 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

**FARMACODINAMIA**

Grupo farmacoterapéutico: Citostático inhibidor de la topoisomerasa I.

Código ATC: L01XX19

El irinotecan es un derivado semisintético de la irinotecantecina. Es un agente antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I. El irinotecan es metabolizado en la mayoría de los tejidos por la carboxilesterasa a SN-38, que se ha revelado más activo que el irinotecan sobre la topoisomerasa I purificada y más citotóxico sobre varias líneas de células tumorales murinas y humanas. La inhibición de la ADN topoisomerasa I por el irinotecan o el SN-38 induce lesiones en las cadenas simples del ADN que bloquean la replicación del ADN y son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica está en función del tiempo y es específica de la fase S. In vitro, el irinotecan y el SN-38 no son significativamente reconocidos por la glicoproteína-P MDR (multidrug resistance) y ejercen efectos citotóxicos sobre líneas celulares resistentes a la doxorubicina y a la vinblastina. Por otra parte, el irinotecan posee un amplio espectro de actividad antitumoral experimental in vivo sobre modelos de tumores murinos (adenocarcinoma ductal pancreático P03, adenocarcinoma mamario MA16/C, adenocarcinomas de colon C38 y C51) y sobre xenoinjer-tos humanos (adenocarcinoma de colon Co-4, adenocarcinoma mamario Mx-1, adenocarci-nomas gástricos ST-15 y SC-16). El irinotecan también es activo sobre tumores que expresan la glicoproteína-P MDR (leucemias P388 resistentes a vincristina y a doxorubicina).

El principal efecto farmacológico del irinotecan, además de su actividad antitumoral, es la inhibición de la acetilcolinesterasa.
**Datos farmacocinéticos/farmacodinámicos**
La intensidad de las principales toxicidades obtenidas con irinotecan (p.ej, leuconeutropenia y diarrea), está relacionada con la exposición (AUC) al fármaco y al metabolito SN-38. En monoterapia, se observaron correlaciones significativas entre la toxicidad hematológica (disminución de glóbulos blancos y neutrófilos en el nadir) o la intensidad de la diarrea y los valores de AUC del irinotecan y del metabolito SN-38.

**FARMACOCINÉTICA**

En un ensayo en fase I, irinotecan mostró un perfil de eliminación bifásico o trifásico en 60 pacientes tratados con la pauta de administración de perfusión intravenosa durante 30 minutos a razón de 100 a 750 mg/m² cada 3 semanas. El aclaramiento plasmático medio fue de 15 L/h/m² y el volumen de distribución en el estado estacionario (Vss) fue de 157 L/ m². La semivida plasmática media de la primera fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, la de la segunda fase de 2,5 horas y la semivida de la fase terminal de 14,2 horas. SN-38 mostró un perfil de eliminación bifásico, con una semivida media de eliminación terminal de 13,8 horas. Al final de la perfusión, las concentraciones plasmáticas medias del irinotecan y del SN-38, con la dosis recomendada de 350 mg/ m², fueron respectivamente de 7,7 µg/ ml y de 56 ng/ml, con sus correspondientes áreas bajo la curva (AUC) de 34 µg.h/ml y 451 ng.h/ml. En general, se observó una gran variabilidad interindividual, en los parámetros farmacocinéticos del SN-38.

Se ha realizado un análisis farmacocinético de irinotecan sobre 148 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con diversas pautas y distintas dosis en ensayos en fase II. Los parámetros farmacocinéticos estimados con un modelo tricompartmental

fueron similares a los observados en estudios en fase I. Todos los estudios han demostrado que la exposición frente a irinotecan (CPT-11) y SN-38 aumenta de forma proporcional a la dosis administrada de CPT-11; la farmacocinética de ambos es independiente del número de ciclos previos y la pauta de administración.

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

Estudios sobre el metabolismo y el equilibrio de la masa con el fármaco marcado con <sup>14</sup>C han mostrado que más del 50% de una dosis de irinotecan administrada por vía intravenosa se elimina inalterada, con un 33% en las heces, principalmente a través de la bilis y un 22% en orina. Se han identificado dos vías metabólicas, cada una representando al menos el 12% de la dosis:

- Hidrólisis por carboxilesterasas para dar el metabolito activo SN-38: SN-38 se elimina principalmente mediante glucuronidación y posteriormente por excreción biliar y renal (menos del 0,5% de la dosis de irinotecan). Posteriormente el glucurónido de SN-38 se hidroliza probablemente en el intestino.

- Metabolismo oxidativo por las enzimas del citocromo P4503A, con apertura del anillo piperidínico terminal y formación de un derivado de ácido aminopentanoico (APC) y un derivado de amina primaria (NPC).

El irinotecan inalterado es la entidad mayoritaria en el plasma, seguido de APC, el glucuróni-do de SN-38 y el SN-38. Únicamente SN-38 posee actividad citotóxica significativa. El aclaramiento de irinotecan disminuye aproximadamente el 40% en los pacientes con niveles de bilirrubinemia entre 1,5 y 3 veces el límite superior del rango normal. En estos pacientes, una dosis de 200 mg/m² de irinotecan, da como resultado una exposición plasmática del fármaco comparable a la observada con 350 mg/ m² en pacientes con cáncer con los parámetros hepáticos normales.

**Datos preclínicos sobre seguridad**

El irinotecan y el SN-38 se han revelado mutágenos in vitro en el test de aberración cromosómica en las células de ovario de hámster chino, así como en el test in vivo del micronúcleo en ratón. Sin embargo, en el test de Ames no se ha evidenciado ningún efecto mutágeno. No se comunicaron tumores relacionados con el tratamiento 91 semanas después del final del tratamiento, en ratas tratadas una vez a la semana durante 13 semanas con una dosis máxima de 150 mg/m² (que es menos de la mitad de la dosis recomendada en el hombre). Se han realizado estudios de toxicidad a dosis única y dosis repetida con irinotecan en ratón, rata y perro. Los principales efectos tóxicos fueron observados en el sistema hematopoyético y linfático. En perros, se informó de diarrea tardía asociada con atrofia y necrosis focal de la mucosa intestinal. También se detectó alopecia en perros. La gravedad de estos efectos es dependiente de la dosis y reversible.

**CONSERVACIÓN**

Los frascos aún no abiertos permanecen estables hasta la fecha de vencimiento según lo indicado en el envase conservado entre 15°C y 30°C, protegido de la luz. La solución de irinotecan es compatible con soluciones para perfusión (solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%). Ya que no contiene agentes conservantes, para reducir el riesgo de contaminación microbiológica, se recomienda preparar la solución para perfusión inmediatamente antes de su uso y comenzar la perfusión lo antes posible tras su preparación. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del personal sanitario que lo maneje. Si la dilución se realiza en condiciones asépticas estrictas (p.ej, en una campana de flujo laminar), la solución debe utilizarse (perfusión finalizada) en 12 horas si se almacena hasta 25°C, o en 24 horas conservado en heladera (entre 2°C y 8°C) tras la apertura del vial.

**Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescrip-ción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica**
**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 48.989

Fecha de la última revisión: Abril 2015

	Laboratorios IMA S.A.I.C. <p>Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires República Argentina (54-11) 4551-5109 Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674</p>
20243 V03	