

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CLORHIDRATO DE IRINOTECÁN TRIHIDRATADO 100 mg
Forma farmacéutica:	Solución concentrada para infusión IV
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio ámbar con 5 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-17-036-L01
Fecha de Inscripción:	3 de marzo de 2017.
Composición:	
Cada vial contiene:	
Clorhidrato de irinotecán trihidratado	100,0 mg
sorbitol	225,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

El Irinotecán 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.

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) 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.

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.

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Irinotecan o cualquiera de los componentes del producto.

Insuficiencia grave de la médula ósea.

Uso concomitante de Hypericum perforatum (hierba de San Juan, hipérico).

Uso concomitante de Ketoconazol.

Paciente con estado general de la OMS >2.

Oclusión intestinal no resuelta.

Precauciones:

El Irinotecan puede producir diarrea que puede aparecer inmediatamente o en forma diferida. La diarrea inmediata o precoz (puede ocurrir durante la infusión del Irinotecan o inmediatamente después) es de naturaleza colinérgica. Es habitualmente pasajera y raramente severa. Puede ser acompañada de rinitis, miosis, lacrimación, diaforesis e hiperperistaltismo abdominal. La diarrea temprana o precoz y los síntomas colinérgicos pueden ser tratados con atropina. La diarrea tardía (generalmente ocurre luego de las 24 horas de la administración de Irinotecan) debe ser tratada en forma rápida con Loperamida. Si ocurriera una diarrea grado III o IV debe suspenderse la administración del Irinotecan hasta la recuperación del paciente y las dosis subsecuentes deben ser administradas con una reducción de la dosis. La diarrea y deshidratación pueden provocar alteración de la función renal.

La posibilidad de mielodepresión se verá incrementada si el paciente tiene antecedentes de exposición previa a drogas citotóxicas o radioterapia por lo que se deberá prestar atención adicional en esta situación.

Debido al riesgo de inmunodepresión asociada al tratamiento con Irinotecan, deberá tenerse precaución adicional en pacientes con antecedentes previos de infección así como en aquellos con historia reciente de infección o enfermedad por virus de la familia herpes (varicela, zóster).

Se ha reportado la aparición de colitis que puede provocar sangrado, íleo, ulceración, infección.

Los pacientes que presentan insuficiencia hepática o hiperbilirrubinemia deben ser tratados con precaución adicional y debe considerarse un ajuste en la dosis a administrar.

La enzima UDP-Glucuronosiltransferasa puede expresar polimorfismos que afectan la metabolización de Irinotecan. El genotipo UGT1A1*28 en estado homo o heterocigoto incrementa el riesgo de toxicidad (especialmente neutropenia) por Irinotecan. Se debería considerar una disminución en la dosis inicial especialmente en los pacientes homocigotos.

Deberá utilizarse un tratamiento antiemético apropiado para evitar las náuseas y vómitos.

Deben extremarse los cuidados para evitar extravasación durante la administración. Los siguientes parámetros deben ser monitorizados durante el tratamiento: hemograma, bilirrubina, electrolitos (en caso de diarrea).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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 neumotóxicos, 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.

Este medicamento contiene sorbitol, si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de usarlo.

Embarazo: Categoría D. El Irinotecan puede provocar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. Por lo tanto, las pacientes deben ser advertidas del riesgo de utilizar este medicamento en caso de embarazo. Deberá evitarse el embarazo durante el tratamiento.

Lactancia: Deberá interrumpirse la lactancia en caso de utilizar Irinotecan.

Efectos indeseables:

Esquema de dosis semanal:

Se han reportado efectos adversos como neutropenia, neutropenia febril, sepsis. Una de las principales causas de hospitalización por eventos relacionados con la administración de Irinotecan, es la diarrea con o sin náuseas y vómitos, y leucopenia con o sin diarrea y con o sin fiebre. Esto determina la necesidad de realizar ajustes de dosis para los ciclos subsiguientes. La causa más común que determina la reducción de la dosis fue diarrea tardía, neutropenia y leucopenia.

Esquema de dosis cada tres semanas:

Los eventos adversos más significativos, incluyendo todos los grados (I a IV) son diarrea, alopecia, náuseas, vómitos, síntomas colinérgicos y neutropenia.

Resumen de los principales efectos adversos:

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos y diarrea son efectos adversos frecuentes y pueden ser severos. Las náuseas y los vómitos ocurren usualmente durante o poco después de la infusión de Irinotecan. Para los pacientes que comienzan el tratamiento a 125 mg/m² semanal, la duración mediana de cualquier grado de diarrea fue de 3 días. Entre los pacientes tratados con 125 mg/m² semanalmente que experimentaron diarreas grados 3 o 4, la duración mediana de todo el episodio de diarrea fue de 7 días.

Hematológicos: El Irinotecan provoca leucopenia, neutropenia y anemia. La trombocitopenia no es común. La frecuencia de la neutropenia grado 3 o 4 fue significativamente mayor en pacientes que recibieron previamente irradiación pélvica o abdominal.

Cardiovascular: Se observa vasodilatación en aproximadamente 10% de los pacientes. También puede observarse edemas, hipotensión y eventos tromboembólicos.

Síntomas generales: Astenia, fiebre y dolor abdominal son generalmente los síntomas más comunes.

Síntomas colinérgicos: Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos como rinitis, salivación, miosis, lacrimación, diaforesis e hiperperistaltismo intestinal. Hígado: En los ensayos clínicos la toxicidad hepática grado III y IV fue del 10% de los pacientes. Es frecuente observar elevación de bilirrubinas.

Dermatológicos: puede ocurrir alopecia y erupción cutánea.

Respiratorios: disnea, tos, rinitis, neumonía.

Deshidratación.

Posología y modo de administración:

La dosis inicial recomendada de Irinotecan es de 125 mg/m² en infusión intravenosa de 90 minutos. Después del inicio del tratamiento los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente por los posibles efectos tóxicos del tratamiento y ajustar las dosis de acuerdo al mismo (ajuste de dosis nivel -1 = 100 mg/m², ajuste de dosis nivel -2 = 75 mg/m²). Las dosis subsiguientes deberían ajustarse entre 50 y 150 mg/m² dependiendo de la tolerancia individual al tratamiento. El régimen recomendado es de una serie por semana durante 4 semanas con dos semanas de descanso. Luego, las series adicionales de tratamiento deberían realizarse cada 6 semanas (4 semanas de tratamiento seguidas de 2

semanas de descanso). De no desarrollarse una toxicidad intolerable, el tratamiento puede continuarse el tiempo en que el paciente se beneficie desde el punto de vista clínico.

Otro esquema de tratamiento es el de una serie cada 3 semanas. La dosis inicial recomendada es de 350 mg/m². Se debe administrar en infusión durante 90 minutos. El régimen recomendado es de una serie de tratamiento cada 3 semanas. De acuerdo a toxicidad, se disminuye la dosis (en general en decrementos de 50 mg/ m², ajuste de dosis nivel -1 = 300 mg/m², ajuste de dosis nivel -2 = 250 mg/m², la dosis puede llegar a 200 mg/ m²). De no desarrollarse una toxicidad intolerable el tratamiento con Irinotecan puede mantenerse todo el tiempo en que el paciente obtenga un beneficio clínico del mismo.

En todas las situaciones, se recomienda que sólo se inicie un ciclo de tratamiento si el recuento de neutrófilos es igual o mayor a 1500/ mm³, el de plaquetas igual o mayor a 100.000/ mm³ y se haya resuelto la diarrea asociada al tratamiento. Puede retrasarse el tratamiento 1 - 2 semanas, si no se han corregido las toxicidades debe considerarse la suspensión del mismo.

En pacientes con edad igual o mayor a 65 años, historia de irradiación pélvica y/o abdominal, aumento de los niveles totales de bilirrubina (1 a 2 mg/dl) u homocigotos para el alelo UGT1A1*28, performance status de 2 puede ocurrir un aumento de toxicidad con neutropenia grado III IV. En estos pacientes se debería considerar iniciar el tratamiento con una reducción de dosis. No se recomienda utilizar el Irinotecan en pacientes que tengan más de 2 mg/dl de bilirrubina total.

Uso en pediatría: No se ha establecido la seguridad de utilizar este producto en la población pediátrica.

Insuficiencia renal: No se ha establecido la seguridad de utilizar este producto en pacientes con insuficiencia renal. No debe utilizarse en caso de diálisis.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se puede descartar la interacción entre irinotecán y los bloqueantes neuromusculares. Ya que irinotecán presenta actividad anticolinesterasa, este puede prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y antagonizar el bloqueo neuromuscular de los fármacos no despolarizantes.

En diversos estudios se ha demostrado que la administración concomitante de fármacos anticonvulsivos inductores de la CYP3A (p. ej., carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) provoca una menor exposición al irinotecán, al SN-38 y al glucurónido del SN-38 y causan la reducción de los efectos farmacodinámicos. Los efectos de dichos fármacos anticonvulsivos se reflejaron en una reducción del área bajo la curva (AUC) del SN-38 y del SN-38G en un 50% o más. Además de la inducción de las enzimas citocromo P450 3A, la intensificación de la glucuronidación y de la excreción biliar pueden desempeñar un papel importante en la reducción de la exposición al irinotecán y a sus metabolitos.

Debe tomarse precauciones especiales en pacientes que toman simultáneamente fármacos de los que se conoce su efecto inhibidor (p. ej., ketoconazol) o inductor (p. ej. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) de la metabolización del fármaco por el citocromo P450 3A4. 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. El hipérico reduce las concentraciones plasmáticas de SN-38. Consecuentemente, no se debe administrar hipérico simultáneamente con irinotecán.

La coadministración de 5-fluorouracilo/ácido folínico en una pauta combinada no altera la farmacocinética del irinotecán. 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 trombogenicia sanguínea y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica.

Usos concomitantes contraindicados: Vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de reacción sistémica mortal a las vacunas.

Usos concomitantes no recomendados: Vacunas de virus atenuados (a excepción de la vacuna de la fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica y potencialmente mortal (p.ej., infecciones). Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunodeprimidos debido a la enfermedad subyacente. Uso de 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, o riesgo de potenciación de la toxicidad debido al aumento del metabolismo hepático de fenitoína.

Usos concomitantes a tener en cuenta: Ciclosporina, tacrolimus: inmunosupresión excesiva con riesgo de proliferación linfocitaria.

No hay evidencias de que el perfil de seguridad del irinotecán este influenciado por cetuximab o viceversa. Los resultados de un estudio dedicado a las interacciones fármaco-fármaco no demostraron ningún efecto significativo de bevacizumab en la farmacocinética de irinotecán y su metabolito activo SN-38. Sin embargo, esto no impide algún aumento de la toxicidad debido a sus propiedades farmacológicas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Categoría D. El Irinotecan puede provocar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. Por lo tanto, las pacientes deben ser advertidas del riesgo de utilizar este medicamento en caso de embarazo. Deberá evitarse el embarazo durante el tratamiento.

Lactancia:

Deberá interrumpirse la lactancia en caso de utilizar Irinotecan.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Debido a la frecuente aparición de algunos de los efectos indeseables, no es aconsejable conducir ni hacer funcionar maquinaria.

Sobredosis:

No hay antídotos conocidos para la sobredosis de Irinotecan.

Debe instituirse un tratamiento de soporte intenso para prevenir la deshidratación debida a la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XX19

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos. Agente antineoplásico, Inhibidor de la topoisomerasa I.

El Irinotecan es un derivado de la camptotecina. Interactúa específicamente con la enzima topoisomerasa I, que transforma la cadena torsionada a DNA induciendo roturas catenariassimples. El Irinotecan y su metabolito activo SN-38 se une al complejo topoisomerasa I-DNA y previene la unión de las roturas catenarias. Las investigaciones más recientes sugieren que la citotoxicidad del Irinotecan es debida al daño producido a la cadena doble de DNA durante la síntesis del mismo cuando las enzimas de replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, DNA, y el Irinotecan o el SN38. Las células no pueden reparar eficientemente estas roturas bicatenarias.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Después de la infusión intravenosa de Irinotecan las concentraciones plasmáticas declinan de manera multiexponencial con una vida media de eliminación terminal de 6 a 12 horas. La vida media de eliminación terminal del metabolito activo SN 38 es de cerca de 10 a 20 horas. El Irinotecan tiene una moderada unión a proteínas plasmáticas. El SN 38 tiene una alta tasa de unión a las proteínas plasmáticas (95%). La conversión metabólica del Irinotecan en el metabolito activo SN 38 está mediada por la carboxil esterasa y ocurre primariamente en el hígado. El SN 38 sufre consecuentemente una conjugación a un metabolito glucoronado. La eliminación urinaria del Irinotecan es del 11 al 20 %. La excreción acumulada del Irinotecan en la bilis y en la orina en un período de 48 horas es aproximadamente del 25 % (100 mg/m²) al 50 % (300 mg/m²).

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

El Irinotecan se administra por infusión intravenosa. Se debe evitar cuidadosamente la extravasación y se debe monitorizar el sitio de inyección por la aparición de signos de inflamación. Si se detecta extravasación, se debe aplicar en el sitio agua estéril y hielo.

La solución preparada según se indicó utilizando solución de Glucosa al 5% (preferentemente), o solución de Cloruro de Sodio al 0.9%, se administra en infusión de 90 minutos por vía intravenosa.

Como con otros agentes anticancerosos deben tomarse precauciones cuando se manipula y prepara la solución de Irinotecan. El Irinotecan debe ser diluido previo a su administración en solución de Glucosa al 5% (preferentemente) o en solución de Cloruro de Sodio al 0,9 % con una concentración final de 0.12 a 2.8 mg/ml. En la mayoría de los ensayos clínicos el Irinotecan fue administrado en 250 ml a 500 ml de solución de Glucosa al 5%. No se deben agregar otras drogas a la solución a infundir.

La solución diluida, una vez reconstituida es para uso inmediato por no contener preservativo.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril de 2022.