CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CLORHIDRATO DE IRINOTECÁN
Forma farmacéutica:	Solución concentrada para infusión IV
Fortaleza:	20 mg/ 5 mL
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio ámbar con 5 mL. Estuche por 10 bulbos de vidrio ámbar con 5 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es) país (es):	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) CITOSTÁTICOS. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-22-031-L01
Fecha de Inscripción:	27 de mayo de 2022.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Clorhidrato de irinotecán trihidratado	20,0 mg
Sorbitol	45,0 mg
Sorbitol Ácido láctico Hidróxido de sodio 1 N Ácido clorhídrico 1 N Agua para inyección Nitrógeno	
Plazo de validez:	18 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 ºC . No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

CLORHIDRATO DE IRINOTECÁN está indicado para el tratamiento como agente único o para el tratamiento de combinación de los pacientes con:

Carcinoma metastásico del colon o recto que ha recurrido o progresado luego de la terapia basada en 5-fluorouracilo (5-FU).

Carcinoma metastásico del colon o recto previamente no tratado.

Cáncer pulmonar de células no pequeñas

Cáncer pulmonar de células pequeñas

Cáncer cervical

Cáncer de ovario

Cáncer gástrico recurrente o inoperable

Cáncer de esófago

Sarcoma de Ewing

Tumores metastásicos sin primario conocido

Irinotecan en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico del tipo salvaje K-ras que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica luego de la falla con terapia citotóxica que haya incluido CLORHIDRATO DE IRINOTECÁN.

CLORHIDRATO DE IRINOTECÁN en combinación con 5-FU, ácido folínico (FA) y bevacizumab está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de colon o recto metastásico.

El CLORHIDRATO DE IRINOTECÁN en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico colorrectal

CLORHIDRATO DE IRINOTECÁN está indicado para el tratamiento como agente único de los pacientes con:

Cáncer de seno inoperable o recurrente

Carcinoma escamo-celular de la piel

Melanoma maligno

Cáncer pancreático

Linfoma maligno

Glioma

Contraindicaciones:

Enfermedad inflamatoria crónica del intestino y/o obstrucción intestinal;

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave al clorhidrato de irinotecán trihidratado o a alguno de los excipientes del producto

Embarazo y la lactancia

Nivel de bilirrubina más de 1,5 veces el límite superior del rango normal

Insuficiencia grave de la médula ósea.

Contiene sorbitol, no administrar en pacientes con intolerancia a la fructosa.

Embarazo: Categoría de riesgo: D.

Lactancia Materna: Es excretada en la leche humana. Se recomienda suspender la Lactancia Materna durante la administración del fármaco.

Carcinogenicidad: grupo de riesgo 2 A.

Precauciones:

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de diarrea tardía, que puede aparecer después de 24 horas de la administración del irinotecán, y en cualquier momento antes de la administración del ciclo siguiente. En monoterapia, el tiempo medio de la primera deposición líquida fue en el día 5 después de la perfusión. Estos pacientes deben

informar rápidamente a su médico y comenzar inmediatamente el tratamiento adecuado. El riesgo de diarrea aumenta en pacientes con previa irradiación abdominal/pélvica, pacientes con hiperleucocitosis basal y pacientes con estado general de la OMS grado mayor o igual que 2 y mujeres. Si la diarrea no se trata 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 electrólitos y se indicará inmediatamente un tratamiento antidiarreico adecuado. El tratamiento antidiarreico actualmente recomendado es dosis elevadas de loperamida (la primera toma de 4 mg y luego 2 mg cada 2 horas). Este tratamiento se mantiene durante 12 horas después de la última deposición líquida y no debe modificarse. La loperamida no deberá administrarse en estas dosis durante más de 48 horas consecutivas, debido al riesgo de provocar íleo paralítico, ni tampoco administrar durante menos de 12 horas.

Si la diarrea va acompañada de neutropenia grave (recuento de neutrófilos menor que 500 células/mm^3), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro, además del tratamiento antidiarreico. Se recomienda la hospitalización para el tratamiento de la diarrea en los casos siguientes: diarrea acompañada con fiebre; diarrea grave (que requiera hidratación por vía intravenosa); diarrea que persista más de 48 horas después del comienzo de la terapia con altas dosis de loperamida.

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

En los pacientes que hayan presentado diarrea grave se recomienda reducción de la dosis en los ciclos siguientes:

En pacientes con acontecimientos adversos graves de tipo hematológico, se recomienda reducir la dosis en administraciones posteriores.

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

En pacientes con insuficiencia hepática (nivel de bilirrubina entre 1 y 1,5 veces el LSN y transaminasas más de 5 veces el LSN), existe elevado riesgo para desarrollar neutropenia grave o neutropenia febril y deben ser estrechamente monitorizados. Los pacientes con el nivel de bilirrubina por encima de 1,5 veces el LSN no deben ser tratados con irinotecán.

Antes de cada tratamiento con irinotecán se recomienda el tratamiento profiláctico con antieméticos.

Aquellos pacientes que presenten vómitos asociados a diarrea tardía deberán ser hospitalizados y tratados lo antes posible.

En caso de síndrome colinérgico agudo, que se define como diarrea precoz y por un conjunto de síntomas como sudoración, dolor abdominal, lagrimeo, miosis e hipersalivación, conviene administrar sulfato de atropina (0,25 mg por vía subcutánea) si no existen contraindicaciones clínicas. Debe tenerse precaución en pacientes con asma.

Cuando se haya observado síndrome colinérgico grave y agudo, se recomienda la administración profiláctica de sulfato de atropina en las subsiguientes dosis de irinotecán.

Deberán recibir antibióticos aquellos pacientes en tratamiento que cursen con fiebre, íleo paralítico o neutropenia febril.

No debe usarse irinotecán en pacientes con ECOG 3-4, o en pacientes con incremento moderado o severo de la bilirrubina.

Evitar el uso concurrente con radioterapia; concomitante con diuréticos o laxantes en pacientes que desarrollan diarrea; concomitante con el régimen de 5FU/folínico de 4-5 días consecutivos, pues incrementa el riesgo de toxicidad, incluyendo el de muertes.

Ancianos: En este grupo de población se debe tener precaución en la elección de la dosis debido a la mayor frecuencia de funciones biológicas disminuidas, en especial la función hepatica.

La frecuencia de neutropenia NCI CTC de grado 3 y 4 ha sido significativamente mayor en pacientes que recibieron previamente radiación pélvica / abdominal que en aquellos que no habían recibido tal radiación. Durante el tratamiento con irinotecán, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos completos.

Se han observado episodios de isquemia miocárdica tras la administración de irinotecán principalmente en pacientes con cardiopatía subyacente, otros factores de riesgo de cardiopatías o quimioterapia citotóxica previa. Se debe evitar la administración de vacunas de virus vivos a pacientes que estén recibiendo irinotecán. Se pueden administrar vacunas de virus muertos o inactivados; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse reducida.

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de su finalización.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver Precauciones.

Efectos indeseables:

Por Frecuencia:

Frecuentes: Vasodilatación, toxicidad colinérgica, fiebre, dolor, mareos, insomnio, cefalea, escalofríos, alopecia, rash, deshidratación, diarrea, náusea, dolor abdominal, vómitos, anorexia, constipación, mucositis, pérdida de peso, flatulencia, estomatitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, incremento de la bilirrubina, incremento de la fosfatasa alcalina, astenia, dolor lumbar, disnea, tos, rinitis, diaforesis, infección.

Ocasionales: Edema, hipotensión, eventos tromboembólicos, somnolencia, confusión, dispepsia, neutropenia febril, hemorragia, incremento de las transaminasas, ascitis, y/o ictericia, neumonía.

Raras: incremento de la amilasa, reacción anafilactoide, anafilaxis, angina, trombosis arterial, sangramiento, bradicardia, paro cardiaco, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, insuficiencia circulatoria, colitis, tromboflebitis profunda, obstrucción gastrointestinal, hepatomegalia, hiperglicemia, hipersensibilidad, hiponatremia, enfermedad pulmonar intersticial, perforación intestinal, colitis isquémica, incremento de las lipasas, linfopenia, megacolon, pancreatitis, parestesia, embolismo pulmonar, toxicidad pulmonar, insuficiencia renal, trombosis, tiflitis, ulceración, colitis ulcerativa, vértigo.

Posología y modo de administración:

En adultos, las dosis habituales en monoterapia son de 125 mg/m²/dosis semanal por 4 semanas, con dos semanas de descanso. Las dosis pueden ser incrementadas a 150 mg/m²/dosis sin toxicidad.

En los regímenes cada tres semanas, si son pacientes con 70 años o más, la dosis a emplear es de 300 mg/m²/dosis, mientras que para pacientes con menos de 70 años, 350 mg/m²/dosis.

En combinación con el fluorouracilo, y el ácido folínico, existen otras variantes de dosis en estas combinaciones; las más utilizadas son:

Régimen 1: irinotecán 125 mg/m²/dosis en infusión de 90 minutos los días 1, 8, 15, y 22. Descanso por dos semanas. Cada ciclo es de 42 días. Los niveles de ajuste son -1: 100 mg/m²/dosis y -2: 75 mg/m²/dosis.

Régimen 2: irinotecán 180 mg/m²/dosis en infusión de 90 minutos los días 1, 15, y 29. Cada ciclo es de 42 días. (Este último es el más utilizado). Los niveles de ajuste son -1: 150 mg/m²/dosis y -2: 120 mg/m²/dosis.

Las modificaciones de la dosis se realizarán acorde a la toxicidad hematológica, hepática, y a la existencia o no de diarreas y su severidad.

Los pacientes no deberán re-comenzar el tratamiento con irinotecán hasta la recuperación de la toxicidad gastrointestinal (sin loperamida al menos 24 horas), plaquetas ≥ 100 x 10^9/L, y CAN ≥ 1,5 x 10^9/L.

Todos los ajustes de dosis deberán estar basados en la peor toxicidad precedente.

Los ajustes de dosis acorde a la toxicidad hematológica se realizarán de la siguiente forma:

Grado de Toxicidad	Durante el ciclo	Al comienzo de los ciclos subsiguientes
Grado 1	No cambios	No cambios
Grado 2	Reducir en un nivel de dosis.	No cambios
Grado 3	Omitir hasta ≤ grado 2, entonces, reducir 1 nivel de dosis.	Reducir 1 nivel de dosis.
Grado 4 o neutropenia febril	Omitir hasta ≤ grado 2, entonces, reducir 2 niveles de dosis.	Reducir 2 niveles de dosis.

La tabla siguiente muestra el nivel de ajuste de dosis acorde a las diarreas:

Grado National Cancer Institute (NCI)-Common Toxicity Criteria (CTC)	Durante el tratamiento	Comienzo del nuevo ciclo	
	Ciclos de 4 y 6 semanas	Ciclos de 4 y 6 semanas	Ciclos cada 3 semanas
1 (2-3 diarreas/día más*)	Mantener nivel de dosis	Mantener nivel de dosis	Mantener nivel de dosis
2 (4-6 diarreas/día más*)	Reducir 25 mg/m^2	Mantener nivel de dosis	Mantener nivel de dosis
3 (7-9 diarreas/día más*)	Omitir la dosis, y reducir 25 mg/m^2 cuando pasa a una toxicidad grado 2	Reducir 25 mg/m^2	Reducir 50 mg/m^2

4 (> 10 diarreas/día más*)	Omitir la dosis, y entonces reducir 50 mg/m^2 cuando pasa a una toxicidad grado 2	Reducir 50 mg/m^2	Reducir 50 mg/m^2

*Más que previo al tratamiento.

Las modificaciones de la dosis acorde a la toxicidad hepática se realizarán de la siguiente forma:

Toxicidad Hepática	Modificaciones de la Dosis
Bilirrubina sérica* entre 1 y 1,5 veces LSN (Límite superior de la normalidad) o con síndrome de Gilbert	Administrar a 100 % de la dosis (con monitoreo estrecho) o puede considerar reducción de dosis.
Bilirrubina sérica > 1,5 veces LSN ó AST > 3 x LSN (sin metástasis hepáticas) o > 5 x LSN (con metástasis hepáticas).	No administrar.
*Si causas reversibles, como obstrucción biliar, deberá re-evaluarse luego de colocación de “stent”.	

Se deberá monitorear estrechamente a los pacientes mayores de 65 años, por tener un incremento del riesgo de diarreas. Los pacientes mayores de 70 años, deben iniciar con dosis al 85 % de la dosis original del esquema en cuestión.

Forma de administración**:**

Cada bulbo de CLORHIDRATO DE IRINOTECAN debe diluirse inmediatamente antes del uso hasta una concentración final de 0,12 – 2,8 mg/mL con solución para infusión IV de DEXTROSA 5 % (preferida) o CLORURO DE SODIO 0,9 %.

Las soluciones para infusión deben protegerse de la luz posterior a la dilución. Administrar inmediatamente después de diluir.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los inhibidores de la CYP2B6 (desipramina, paroxetina, y sertralina) incrementan los niveles del irinotecán.

Los inhibidores de la CYP3A4 (itraconazol, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinib, isoniazida, nefazocodona, nicardipino, propofol, inhibidores de proteasa, quinidina, verapamilo) suelen aumentar los niveles y efectos del irinotecán. El atazanavir, el bevacizumab, y el ketoconazol incrementan los niveles del irinotecán. Debe descontinuarse el tratamiento con el ketoconazol una semana antes del tratamiento con el irinotecán. El uso concurrente está contraindicado.

Los inductores del CYP2B6 (carbamazepina, nevirapina, nafcillina, fenobarbital, fenitoína, y rifampicina) pueden disminuir los niveles del irinotecán.

Los inductores del CYP3A4 (aminoglutetimida, carbamazepina, nevirapine, nafcillina, fenobarbital, fenitoína, y rifampicina) pueden disminuir los niveles del irinotecán.

La hierba de San Juan suele disminuir los niveles del irinotecán.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Ver precauciones.

Lactancia

Ver precauciones.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se ha evaluado el efecto del irinotecán sobre la capacidad para manejar o utilizar maquinaria. Sin embargo, los pacientes deben ser prevenidos acerca del potencial para mareos o alteraciones visuales que pueden ocurrir al cabo de 24 horas de la administración del irinotecán, y debe aconsejárseles que no manejen u operen maquinaria si ocurren estos síntomas

Sobredosis:

Los síntomas de la sobredosis incluyen: supresión de la médula ósea (leucopenia, neutropenia severa, y trombocitopenia), náuseas, vómitos, y diarrea severa. El tratamiento debe ser sintomático/soporte, incluyendo la prevención y tratamiento de la deshidratación debido a las diarreas.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XX19

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Otros agentes antineoplásicos.

Es un derivado semi-sintético hidrosoluble de la camptotecina.

Mecanismo de Acción: siendo inactivo en su forma natural, es transformado por la carboxilesterasa en SN-38, su metabolito activo, que se unirá a la topoisomerasa I, inhibiéndola e impidiendo la replicación del ADN, y de la división celular. Actúa sobre las fases S y G_2 del ciclo celular.

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

Alta variabilidad inter-pacientes.

Absorción: no hay información disponible.

Distribución: es detectado en fluidos pleurales con concentración máxima de 37% para irinotecán y 76% para SN-38 en comparación con el plasma. También es detectado en sudor y saliva. Las máximas concentraciones plasmáticas de irinotecán se alcanzan al final de la infusión intravenosa, mientras que para el SN-38 ocurre entre 0,5-2,0 horas. El irinotecán está unido a proteínas plasmáticas en un 30-68%, mientras que el SN-38 lo está en un 92-96%.

Metabolismo: fundamentalmente hepático, donde se convierte en su forma activa SN-38, en presencia de las carboxilesterasas gastrointestinales y hepáticas. Posteriormente el SN-38 sufre un proceso de conjugación a un metabolito glucorónido inactivo, así como ácido carboxílico aminopentano. En parte, es metabolizado por la CYP3A4 y la UGT1A1, en metabolitos inactivos.

Eliminación: se produce por vía biliar y las heces en un 50-70%, y en un 10-20% por vía urinaria. La vida de eliminación terminal del irinotecán es de 6-12 horas, mientras que el de SN-38 es de 10-20 horas.

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

Al igual que con otros agentes anticancerosos potencialmente tóxicos, debe tenerse cuidado en el manejo y preparación de las soluciones de infusión preparadas del irinotecán.

Se recomienda el uso de guantes.

Si el irinotecán hace contacto con la piel, lave la misma inmediatamente en forma minuciosa con agua y jabón. Si el irinotecán entra en contacto con las membranas mucosas, enjuáguelas minuciosamente con agua.

Los productos medicamentosos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para determinar la presencia de material particulado y de decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Inspeccione el contenido de los bulbos para determinar la presencia de material particulado, y repita la inspección cuando el producto medicamentoso sea retirado del bulbo hacia la jeringa

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 27 de mayo de 2022.