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:	IRINOTECAN
Forma farmacéutica:	Solución concentrada para infusión IV
Fortaleza:	20 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio ámbar con 5 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	GP PHARM S.A., Martínez, Argentina. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-23-041-L01
Fecha de Inscripción:	5 de julio de 2023.
Composición:	
Cada vial contiene:	
Clorhidrato de irinotecan trihidratado (eq. a 108,65 mg de Clorhidrato de irinotecan)	100,0 mg
Sorbitol	225,0 mg
Ácido láctico Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

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 (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecan.

Irinotecan 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.

Contraindicaciones:

Enfermedad inflamatoria crónica del intestino y/o obstrucción intestinal.

Historial de reacción de hipersensibilidad grave al clorhidrato de irinotecan o a alguno de los excipientes del producto.

Embarazo y lactancia

Nivel de bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal.

Insuficiencia grave de la médula ósea - Estado general de la O.M.S. > 2.

Uso concomitante con Hierba de San Juan.

Para contraindicaciones adicionales de cetuximab o bevacizumab, ver las instrucciones estos medicamentos.

Precauciones:

Ver Advertencias y Precauciones**.**

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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

Dada la naturaleza e incidencia de efectos adversos, el irinotecan 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 aquéllos con un estado general de la O.M.S. = 2.

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

Habitualmente, cuando se administra 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 mayor seguimiento o en aquéllos 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 irinotecan y en cualquier momento antes de la administración del ciclo siguiente. En monoterapia, la mediana de tiempo de la primera deposición líquida fue cinco días después de la perfusión de hidrocloruro de irinotecan trihidrato. Estos pacientes deben informar rápidamente a su médico de la aparición de la diarrea y comenzar el tratamiento adecuado inmediatamente.

Los pacientes con un riesgo superior de diarrea son aquéllos 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 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 adecuado. El tratamiento antidiarreico se prescribirá en el departamento en el que se haya administrado el ciclo de clorhidrato de irinotecan trihidrato. 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 clorhidrato de irinotecan trihidrato, 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^3), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro. Además del tratamiento antibiótico, se recomienda la hospitalización para el tratamiento de la diarrea en los siguientes casos: - Diarrea asociada con fiebre, - Diarrea grave (que requiera hidratación por vía intravenosa), - Diarrea que persista más de 48 horas después del comienzo de la terapia con altas dosis de loperamida.

No se debe instaurar 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.

Hematología:

Durante el tratamiento con irinotecan, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de neutropenia y de la importancia de la aparición de fiebre. Toda neutropenia febril (temperatura > 38ºC y recuento de neutrófilos 1.000 células/mm^3) 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.

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 a 3 veces el límite superior del rango normal, ya que estos pacientes tienen un aclaramiento reducido de irinotecan y, por tanto, un riesgo incrementado de hematotoxicidad. Irinotecan no debe emplearse en pacientes que presenten un valor de bilirrubina de más de 3 veces el límite superior del rango normal.

Náuseas y vómitos:

Antes de cada tratamiento con Irinotecan, 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.

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 irinotecan.

Trastornos respiratorios:

Es poco común la aparición de enfermedad pulmonar intersticial con el desarrollo de infiltrados pulmonares durante el tratamiento con irinotecan. 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 irinotecan.

Ancianos:

El tratamiento con irinotecan 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.

Pacientes con obstrucción intestinal:

Estos pacientes no deben ser tratados con irinotecan hasta que se resuelva la obstrucción intestinal.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se han realizado estudios en este grupo de población.

Otros: Este medicamento contiene sorbitol, por lo que no es adecuado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Se deben tomar medidas anticonceptivas durante, y al menos hasta tres meses después, de la finalización del tratamiento.

La administración concomitante de irinotecan con inhibidores fuertes (por ejemplo, ketoconazol) o inductores (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, Hypericum Perforatum- Hipérico, Hierba de San Juan) del CYP3A4, puede alterar el metabolismo de irinotecan, por lo que se debe evitar la administración conjunta

Radioterapia

Los pacientes que han recibido previamente radiación pélvica/abdominal tienen mayor mielosupresión tras la administración riesgo de sufrir de irinotecán. Los médicos deben tener

precaución en el tratamiento de pacientes con radiación previa extensa (por ejemplo> 25% de la médula ósea irradiada y en las 6 semanas antes del inicio del tratamiento con irinotecán). Para esta población se debe aplicar un ajuste de dosis. Trastornos cardiac 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.

Efectos inmunosupresores / Aumento de la vulnerabilidad a infecciones

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados a pacientes con inmunosupresión por quimioterapia, como irinotecán, puede ocasionar infecciones graves o mortales. 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.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas detalladas en esta sección se refieren a irinotecan. No existe la evidencia de que el perfil de seguridad de irinotecan esté influenciado por cetuximab o viceversa.

En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales comunicadas fueron las esperadas con cetuximab (tales como rash acneiforme 88%). Por lo tanto, ver también las recomendaciones propias de cetuximab.

Para la información acerca de las reacciones adversas en combinación con bevacizumab, ver las recomendaciones propias de bevacizumab.

Las siguientes reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de hidrocloruro de irinotecan trihidrato han sido analizadas en una población de 765 pacientes a la dosis recomendada de 350 mg/m^2 en monoterapia, y en 145 pacientes tratados con hidrocloruro de irinotecan trihidrato en terapias combinadas con 5FU/AF en pauta de administración cada dos semanas a la dosis recomendada de 180 mg/m^2.

Estimación de frecuencia: Muy frecuente (1/10); Frecuente (1/100, <1/10); Poco frecuente (1/1000, <1/100); Raro (1/10000, <1/1000); Muy raro (<1/10000).

Trastornos Gastrointestinales

Diarrea tardía:

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

En monoterapia:

Muy frecuente: La diarrea grave apareció en el 20% de los pacientes que siguieron las recomendaciones del manejo 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 hidrocloruro de irinotecan trihidrato fue de cinco días.

En terapia combinada:

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

Poco frecuente: Se han notificado casos de colitis pseudo-membranosa, uno de los cuales se documentó bacteriológicamente (*Clostridium difficile*).

Náuseas y vómitos

En monoterapia

Muy frecuente: las náuseas y vómitos fueron graves en aproximadamente el 10% de 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: episodios de deshidratación asociados a diarrea y/o vómitos.

Poco frecuente: se han observado casos de insuficiencia renal, hipotensión o fallo cardiaco o vascular en pacientes deshidratados en asociación con diarreas y/o vómitos.

Otros trastornos gastrointestinales:

Frecuente: se ha observado estreñimiento relacionado con irinotecan 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, íleo o hemorragia gastrointestinal. Raros: colitis, incluyendo apendicitis, colitis ulcerativa e isquémica y perforación intestinal Algunos casos de pancreatitis sintomática o asintomática se han asociado al tratamiento con irinotecan. Otros efectos leves incluyen anorexia, dolor abdominal y mucositis.

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 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 /mm3) en el 22,6% de los pacientes. En el 18% de los ciclos de tratamiento evaluables, se detectó un recuento de neutrófilos inferior a 1.000 /mm^3 incluyendo un 7,6% con un recuento de neutrófilos <500 /mm3. La recuperación total normalmente se alcanzó en 22 días. Se ha observado anemia aproximadamente 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 con neutropenia grave en el 6,2% de los pacientes y en el 1,7% de los ciclos de tratamiento. Ocurrieron episodios infecciosos en alrededor del 10,3% de los pacientes (2,5 % de los ciclos de tratamiento) y se asociaron con neutropenia grave en aproximadamente el 5,3 % de los pacientes (1,1 % de los ciclos de tratamiento) desencadenándose la muerte en 2 casos. Se observó trombocitopenia (100.000 células/mm^3) en 7,4% de los pacientes y en 1,8% de los ciclos de tratamiento incluyendo recuentos de plaquetas 50.000/mm3 en el 0,9% de los pacientes y en el 0,2% de los ciclos de tratamiento. Casi todos los pacientes mostraron una recuperación en 22 días.

En terapia combinada

Muy frecuente: Se observó neutropenia en el 82,5% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos < 500/mm^3) en el 9,8% de los pacientes. De los ciclos de tratamiento evaluables, el 67,3% tuvieron un recuento de neutrófilos inferior a 1.000 /mm^3 incluyendo un 2,7% con un recuento de neutrófilos <500 /mm^3. La recuperación total se alcanzó en 7-8 días. Se comunicaron casos de anemia en el 97,2% de los pacientes (2,1% con hemoglobina < 80 g/l). Se ha observado trombocitopenia (100.000/mm^3) en el 32,6% de los pacientes y un 21,8% de los ciclos de tratamiento. No se registró trombocitopenia grave (<50.000/mm^3). Se ha informado de un caso de trombocitopenia periférica asociada con formación de anticuerpos antiplaquetarios.

Frecuente: Se notificaron casos de fiebre con neutropenia grave en un 3,4% de los pacientes y en un 0,9% de los ciclos de tratamiento.

Ocurrieron episodios infecciosos en aproximadamente el 2% de los pacientes (0,5 % de los ciclos de tratamiento) y estuvieron asociados con neutropenia grave en aproximadamente el 2,1% de los pacientes (0,5% de los ciclos de tratamiento) desencadenándose la muerte en 1 caso.

Infecciones e infestaciones:

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

Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración

Síndrome colinérgico agudo

Frecuente: Se ha observado síndrome colinérgico agudo 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 clorhidrato de irinotecan trihidrato. Estos síntomas desaparecen después de la administración de atropina .

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

Apareció fiebre en ausencia de infección sin neutropenia grave concomitante en el 12% de los pacientes tratados con monoterapia y en el 6,2% de los pacientes tratados en terapia combinada.

Poco frecuente: se han registrado reacciones cutáneas leves en el sitio de la perfusión.

Trastornos cardíacos Raro: hipertensión durante la perfusión o después de ésta.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Poco frecuente: enfermedad pulmonar intersticial, la cual aparece como infiltrados pulmonares. Se han observado efectos tempranos tales como disnea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Muy frecuente: alopecia reversible. Poco frecuente: reacciones cutáneas leves.

Trastornos del sistema inmunitario. Poco frecuente: reacciones alérgicas leves. Raro: reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Raro: Al inicio del tratamiento, se han descripto efectos como contracción muscular, calambres 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 hepática progresiva. Se detectó grado 3 transitorio en 0%, 0%, 0% y 1% de los pacientes, respectivamente. No se ha observado grado 4. Frecuente: en monoterapia, se han observado incrementos transitorios, de leves a moderados, en los niveles séricos de transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina en un 9,2%, 8,1% y 1,8% respectivamente, de los pacientes tratados, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas.

Se han detectado aumentos transitorios, de leves a moderados, en los niveles séricos de creatinina en el 7,3% de los pacientes. Raro: hipocalemia e hiponatremia los cuáles se asocian principalmente a las diarreas y a los vómitos. Muy raro: aumento de amilasa y/o lipasa.

Trastornos del sistema nervioso Muy raro: trastornos reversibles del habla con la perfusión de irinotecan.

Posología y modo de administración:

En monoterapia (en pacientes previamente tratados): La dosis recomendada es de 350 mg/m^2 de clorhidrato de irinotecan trihidrato 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 clorhidrato de irinotecan en combinación con 5-fluorouracilo (5FU) y ácido folínico (AF) ha sido estudiada, con la siguiente pauta de administración: irinotecan y 5FU/AF cada 2 semanas. La dosis recomendada de hidrocloruro de irinotecan trihidrato es de 180 mg/m^2, administrados en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un período de 30 a 90 minutos, seguido de perfusión con ácido folínico y 5-fluorouracilo. Para la posología y forma de administración concomitante de cetuximab, ver las instrucciones de este medicamento. Normalmente, se usa la misma dosis de irinotecan que la administrada en los últimos ciclos del régimen anterior que lo contenía. El irinotecan no debe administrarse antes de que haya transcurrido una hora desde la finalización de la perfusión de cetuximab. Para la posología y forma de administración de bevacizumab, ver las instrucciones de este medicamento.

Ajustes de dosis:

Irinotecan se debe administrar 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.

Si procede, al comienzo de la siguiente perfusión, la dosis de irinotecan y 5FU, debe reducirse de acuerdo con el peor grado de acontecimiento adverso observado en la perfusión previa. El tratamiento debe retrasarse 1-2 semanas hasta que exista una recuperación completa de estos efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Debe aplicarse una reducción del 15 al 20 % en la dosis de clorhidrato de irinotecan trihidrato 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 irinotecan se deben seguir conforme a las instrucciones de reducción de dosis, establecidas para cetuximab.

Ver las instrucciones de bevacizumab para las modificaciones de dosis de bevacizumab cuando se administra en combinación con Irinotecan/5FU/AF.

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:

Monoterapia: En pacientes con un estado general de la OMS 2, se debería determinar la dosis inicial de irinotecan 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 irinotecan 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, la dosis recomendada de clorhidrato de irinotecan trihidrato es de 350 mg/ m^2

En pacientes con un nivel de bilirrubina de entre 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal, la dosis recomendada de clorhidrato de irinotecan trihidrato es de 200 mg/ m^2

Pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el límite superior del rango normal, no deben ser tratados con Irinotecan.

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

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 pacientes.

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.

Niños:

Irinotecan no se debe utilizar en niños.

Preparación de la solución para infusión:

Inspeccionar visualmente el contenido de la ampolla en busca de partículas y/o coloración extrañas.

Repetir el procedimiento una vez cargado el producto de la ampolla en la jeringa.

Diluir el producto antes de su infusión en solución de dextrosa al 5% en agua (preferentemente) o solución fisiológica al 0,9%, hasta una concentración final de 0,12 a 1,1mg/ml.

Notas Importantes:

* La solución es física y químicamente estable por 24 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y con luz fluorescente.

* Las soluciones diluidas en dextrosa al 5% mantenidas en refrigerador (aproximadamente 2° a 8°C) y protegidas de la luz son física y químicamente estables por 48 horas.

* No se recomienda la refrigeración de las soluciones diluidas en solución fisiológica al 0,9% ya que es posible que aparezcan partículas visibles.

* Evitar la colocación de este medicamento en el freezer, ya que puede producir la precipitación de la droga.

* Por la posible contaminación microbiana durante la dilución, se recomienda la utilización de la solución dentro de las 24 horas de la preparación en caso de mantenerse refrigerada (2° a 8°C) o dentro de las 6 horas si se mantiene a temperatura ambiente (15° a 30°C).

* No agregar otras drogas a la solución.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Existe la posibilidad de interacción entre irinotecan y agentes bloqueantes neuromusculares. El irinotecan es un anticolinesterásico, y medicamentos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar el efecto bloqueante neuromuscular del suxametonio y antagonizar el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes.

Algunos estudios han demostrado que la administración concomitante de medicamentos anticonvulsivantes inductores del CYP3A (p.ej. carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) provoca una reducción de la exposición a irinotecan, SN-38 y SN-38 glucurónido 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 enzimas del citocromo P450 3A, el aumento de la glucuronidación y el aumento de la excreción biliar pueden desempeñar un papel importante en la reducción de la exposición a irinotecan y sus metabolitos.

Un estudio ha mostrado que la administración conjunta de ketoconazol dio como resultado una disminución del AUC de APC del 80% y un aumento del AUC de SN-38 del 109% en comparación a irinotecan administrado solo.

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

En un pequeño estudio farmacocinético (n=5), en el que se administró conjuntamente irinotecan 350 mg/m^2 con 90 mg de Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) se observó un descenso de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de irinotecan, SN-38. Los preparados de Hierba de San Juan descienden los niveles plasmáticos del SN-38. Consecuentemente, los preparados de Hierba de San Juan no deben administrarse con irinotecan.

La administración concomitante de 5-fluorouracilo/ácido folínico en régimen combinado no cambia la farmacocinética de irinotecan.

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

En un estudio, las concentraciones de irinotecan fueron similares en pacientes que reciben irinotecan/5FU/AF solo y en combinación con bevacizumab. Se analizaron las concentraciones de SN-38, metabolito activo de irinotecan, en un subgrupo de pacientes (aproximadamente 30 por brazo de tratamiento). Las concentraciones de SN-38 estuvieron una media del 33% más alta en pacientes que recibieron irinotecan/5FU/AF en combinación con bevacizumab en comparación con irinotecan/5FU/AF solo. Debido a la alta variabilidad entre pacientes y a que el muestreo fue limitado, no se sabe si el aumento en los niveles de SN-38 observados fue debido a bevacizumab. Se observó un pequeño incremento en la incidencia de reacciones adversas como diarrea y leucopenia. Fue necesario hacer más reducciones de dosis de irinotecan en los pacientes que recibieron irinotecan/5FU/AF en combinación con bevacizumab.

A los pacientes que desarrollen diarrea grave, leucopenia o neutropenia con la combinación de bevacizumab e irinotecan, se les debe modificar la dosis.

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.

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.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No hay información sobre la utilización de irinotecan en la mujer embarazada. Irinotecan ha demostrado ser embriotóxico, fetotóxico y teratógeno en la rata y el conejo. En consecuencia, no se debe administrar en el embarazo.

Mujeres en edad fértil:

A las mujeres en edad fértil que sean tratadas con irinotecan se les debe aconsejar evitar el embarazo e informar inmediatamente a su médico en caso de que éste tenga lugar (ver

sección Contraindicaciones y sección Advertencias y Precauciones). 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:

Irinotecan ha sido detectado en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si el irinotecan es excretado en la leche humana. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con irinotecan debido al potencial de reacciones adversas en niños lactantes.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Daños en la Fertilidad:

No se han realizado estudios a largo plazo de carcinogénesis con irinotecan. Sin embargo se han administrado dosis intravenosas de 2 mg/kg o de 25 mg/kg de irinotecan en ratas una vez a la semana durante 13 semanas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo una $C_{máx.}$ y ABC de aproximadamente 7 y 1.3 veces, valores respectivos a dosis de 125 mg/m^2 administradas en pacientes) dejándolas recuperarse durante 91 semanas. El irinotecan o SN-38 tampoco fue mutagénico en los ensayos de Ames in vitro. Irinotecan fue clastogénico, in vitro produjo alteraciones cromosómicas en células del ovario de hamster chino; y en la prueba de micronúcleos en ratones in vivo. No hubo efectos adversos significativos en la fertilidad ni en la función reproductiva en general después de la administración intravenosa de irinotecan en dosis hasta de 6 mg/kg/día para ratas y conejos. Sin embargo, se observó atrofia de los órganos reproductores masculinos después de dosis múltiples de irinotecan en roedores a 20 mg/kg (las cuales produjeron en estudios separados, una $C_{máx.}$ y ABC de aproximadamente 5 a 1 vez, respectivamente, valores correspondientes a dosis de 125 mg/m2 administradas en los pacientes) y perros a 0.4 mg/kg (la cual en estudios separados produjo una $C_{máx.}$ y ABC de aproximadamente 1/2 y 1/15 veces, respectivamente, valores correspondientes a 125 mg/m^2 administrados en pacientes).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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.

Sobredosis:

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

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01X X19

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

El irinotecan es un derivado semisintético de la camptotecina. Se trata de 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 que irinotecan sobre varias líneas de células tumorales murinas o humanas. La inhibición de la ADN topoisomerasa I por irinotecan o 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, irinotecan y SN-38 no son reconocidos por la glicoproteina-P (MDR), e irinotecan ejerce una actividad citotóxica frente a líneas celulares resistentes a doxorubicina y vinblastina. Por otra parte, irinotecan posee un amplio espectro de actividad antitumoral in vivo frente a modelos tumorales murinos (adenocarcinoma ductal pancreático P03, adenocarcinoma mamario MA16/C, adenocarcinomas de colon C38 y C51) y frente a xenógrafos humanos (adenocarcinoma de colon Co-4, adenocarcinoma mamario MX-1, adenocarcinomas gástricos ST-15 y SC-16). Irinotecan es activo frente a tumores que expresan la glicoproteína P (MDR) (leucemias P388 resistentes a vincristina y doxorubicina).

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

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

En un estudio de fase I en 60 pacientes con una pauta de administración de perfusión intravenosa de 30 minutos de 100 a 750 mg/m^2 cada tres semanas, irinotecan mostró un perfil de eliminación bifásico o trifásico. El aclaramiento plasmático alcanzó una media de 15 L/h/m^2 y el volumen de distribución en el estado estacionario (Vdss): 157 L/m$^{2.}$ La semivida plasmática media de la primera fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, la de la segunda fase de 2,5 horas y la semivida de la fase terminal fue de 14,2 horas. La eliminación plasmática del SN-38 fue bifásica con una semivida de eliminación en la fase terminal de 13,8 horas. El pico de concentraciones plasmáticas medias del irinotecan y el SN-38, obtenidas al final de la perfusión con la dosis recomendada de 350 mg/m^2, 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 de la población de Irinotecan, en 148 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con varios regímenes y a diferentes dosificaciones en ensayos en fase II. Los parámetros farmacocinéticos estimados con un modelo tri-compartimental fueron similares a los observados en estudios en fase I. Todos los estudios han demostrado que la exposición a irinotecan (CPT-11) y SN-38 se incrementa proporcionalmente con la dosis administrada de CPT-11; sus farmacocinéticas son independientes del número de ciclos previos y de las pautas de administración.

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

Estudios metabólicos y de balance de masas efectuados con fármaco marcado con C-14 han demostrado que más del 50% de la dosis de irinotecan 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 SN-38. El SN-38 se elimina principalmente por glucuronidación, y posteriormente por excreción renal o biliar (menos del 0,5 % de la dosis de irinotecan). Es probable que el SN-38-glucurónido sea seguidamente hidrolizado en el intestino. · Oxidación promovida por los enzimas del citocromo P450 3A resultando en una apertura del anillo externo de la piperidina con formación de un derivado del ácido aminopentanoico (APC) y un derivado amina primario (NPC).

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

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

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

Como todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones para su preparación, manipulación y eliminación seguras. Las recomendaciones generales son:

Solamente el personal entrenado debe manipular la droga. Esta operación debe excluir mujeres embarazadas.

La manipulación debe ser realizada en un área especialmente designada. La superficie de trabajo debe estar cubierta con papel absorbente laminado sobre plástico descartable.

Debe llevarse vestimenta protectora adecuada, como ser: guantes de PVC, anteojos de seguridad, túnicas y máscaras desechables. En caso de contacto con los ojos o mucosas se debe lavar con abundante cantidad de agua o solución salina.

Utilizar jeringas y equipos con ajuste LUER LOCK.

Todo el material no utilizado, agujas, jeringas, ampollas y otros elementos que hayan estado en contacto con drogas citotóxicas deben ser separados, puestos en bolsa de polietileno con doble sello e incinerados a 1000 °C o más. Los desechos deben recibir un tratamiento similar.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 5 de julio de 2023**.**