

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del Producto:	IRINOTECAN
Forma Farmacéutica:	Solución concentrada para infusión IV.
Fortaleza:	20,0 mg/mL
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar con 5 mL.
Titular, ciudad, país:	ALFARMA S.A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
Fabricante, ciudad, país:	LABORATORIOS KHANDELWAL PVT. LTD., PLOT B-1, MAHARASHTRA, INDIA.
No. de Registro:	M-15-115-L01
Fecha de Inscripción:	22 de septiembre de 2015.

Composición:

Cada mL contiene:

Clorhidrato de irinotecan
trihidratado 20,0 mg*

*(Se adiciona un 5 % de
exceso)

Presentación: Estuche por un bulbo de vidrio ámbar con 5 mL.

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Plazo de validez: 24 meses

Indicaciones terapéuticas:

Clorhidrato de Irinotecan se indica para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto cuya enfermedad haya recurrido o progresado después de terapia basada en 5-FU.

Contraindicaciones:

Irinotecan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

Insuficiencia medular grave.

Pacientes con obstrucción intestinal.

Utilización concomitante de hipórico o Hierba de San Juan.

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

Precauciones:

La diarrea tardía (que generalmente ocurre después de 24 horas de la administración de Irinotecan) puede ser prolongada, dando lugar a deshidratación y desbalance electrolítico, pudiendo ser peligrosa para la vida. La diarrea tardía debe tratarse inmediatamente con loperamida; los pacientes con diarrea severa deben monitorearse cuidadosamente y administrar fluidos y reemplazo de electrolitos si se deshidratan.

Se han reportado muertes debidas a sepsis, seguidas por mielosupresión severa, en pacientes tratados con Irinotecan. La terapia con Irinotecan debe detenerse temporalmente

si ocurre fiebre neutropénica o si los conteos absolutos de neutrófilos caen por debajo de $1,000/\text{mm}^3$. Después que los pacientes se recuperan a un conteo absoluto de neutrófilos $> 1,500/\text{mm}^3$, las dosis de Irinotecan deben reducirse en dependencia del nivel de mielosupresión observado.

Irinotecan puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Se recomienda discontinuar la lactancia cuando se recibe terapia con Irinotecan.

Irinotecan se administra por infusión intravenosa. Debe tenerse cuidado para evitar la extravasación y el sitio de infusión debe vigilarse para signos de inflamación si ocurre extravasación, se recomienda lavar el sitio con agua estéril y aplicar hielo.

Irinotecan es emético. Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos.

Los médicos deben tener especial cuidado de monitorear los efectos del Irinotecan en ancianos (< 65 años) y en pacientes que previamente hayan recibido irradiación pélvica/abdominal.

Pacientes con alteraciones hepática y renal.

Pacientes asmáticos por ser más propensos a presentar el Síndrome colinérgico agudo.

Pacientes que están recibiendo en combinación terapia con Fluoracilo y ácido fólico.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Irinotecan inyección debe administrarse solamente bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. El manejo apropiado de las complicaciones es posible sólo cuando están disponibles un diagnóstico e instalaciones adecuadas.

Irinotecan puede inducir formas de diarrea tanto tempranas como tardías que parece están mediadas por diferentes mecanismos. Ambas formas de diarrea pueden ser severas. La diarrea temprana (que ocurre poco después de la infusión de irinotecan) puede estar acompañada por síntomas colinérgicos de rinitis, aumento en la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor e hiperperistalsis intestinal que puede causar calambres abdominales. La diarrea temprana y otros síntomas colinérgicos pueden prevenirse o aminorarse con atropina. La diarrea tardía (que ocurre generalmente después de 24 horas de la administración de irinotecan) puede ser prolongada, dando lugar a deshidratación y desbalance electrolítico, pudiendo ser peligrosa para la vida. La diarrea tardía debe tratarse inmediatamente con loperamida; los pacientes con diarrea severa deben monitorearse cuidadosamente y administrar fluidos y reemplazo de electrolitos si se deshidratan.

Es recomendable realizar un seguimiento frecuente hematológico que incluya enzimas hepáticas.

Efectos indeseables:

Náusea, vómito y diarrea son efectos adversos comunes después del tratamiento con Irinotecan y pueden ser severos. Cuando se observa náusea y vómito generalmente ocurren durante o poco después de la infusión de Irinotecan. En estudios clínicos ensayando el esquema de dosis de cada 3 semanas, el tiempo medio de aparición de diarrea tardía fue de 5 días después de la infusión de Irinotecan. En los estudios clínicos de evaluación del esquema de dosis, el tiempo medio en aparecer la diarrea tardía fue de 11 días después de la administración de Irinotecan. La frecuencia de diarrea grado 3 o 4 por la edad fue significativamente mayor en pacientes > 65 años que en pacientes < 65 años. Se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangramiento gastrointestinal, asociados con la administración de Irinotecan.

Irinotecan comúnmente causa neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia) y anemia.

Trombocitopenia severa es poco común. No hubo diferencia significativa en la frecuencia de neutropenia grado 3 o 4 por la edad o el género.

Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, incremento en la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor e hiperperistalsis que puede provocar calambres abdominales y diarrea temprana. Si estos síntomas ocurren, se manifiestan durante o poco después de la infusión del fármaco. Se piensa que estos estén relacionados a la actividad anticolinesterasa del compuesto original Irinotecan y se espera que ocurran más frecuentemente con dosis altas de Irinotecan.

En los estudios clínicos para evaluar el esquema de dosis semanal, se observaron anomalías severas de las enzimas hepáticas en menos del 10% de los pacientes. Estos eventos ocurren típicamente en pacientes con metástasis.

Durante el tratamiento con Irinotecan se ha reportado alopecia.

También se ha reportado erupción pero no ha resultado en la discontinuación del tratamiento.

Pueden ocurrir insomnio y mareos, pero no se consideran directamente relacionados con la administración de Irinotecan. Los mareos algunas veces representan evidencia sintomática de hipotensión ortostática en pacientes deshidratados.

Durante la administración de Irinotecan puede ocurrir vasodilatación (rubor). También puede ocurrir bradicardia, pero no requiere intervención. Estos efectos se han atribuido al síndrome colinérgico, algunas veces observado durante o poco después de la infusión de Irinotecan.

Tromboembolismo, hipotensión ortostática

Posología y método de administración:

Dosis Inicial y Modificaciones de Dosis.

Esquema de Dosis Semanal: La dosis inicial usual recomendada de Clorhidrato de Irinotecan Inyección es 125 mg/m². En pacientes con historia combinada o irradiación pélvica/abdominal previa y niveles modestamente elevados de bilirrubina en suero total (1.0 a 2.0 mg/dL) antes del tratamiento con Irinotecan, puede haber un incremento sustancial de neutropenia de grado 3 o 4. Debe considerarse en estos pacientes iniciar la inyección de Clorhidrato de Irinotecan a una dosis menor (por ej. 100 mg/m²). No se recomienda la dosis para pacientes con bilirrubina >2 mg/dL debido a que estos pacientes no se incluyeron en ensayos clínicos.

Después de iniciar el tratamiento con Irinotecan los pacientes deben monitorearse cuidadosamente para toxicidad. Las dosis subsecuentes deben ajustarse tan altas como 150 mg/m² o hasta tan bajas como 50 mg/m² en incrementos de 25 a 50 mg/m² dependiendo de la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

Todas las dosis deben administrarse como infusión intravenosa por 90 minutos. El régimen de tratamiento recomendado (un ciclo de tratamiento) es el de una vez por semana hasta 4 semanas seguidas de un período de descanso de 2 semanas.

Después pueden repetirse ciclos adicionales de tratamiento cada 6 semanas (4 semanas de terapia seguidas de 2 semanas de descanso). Siempre y cuando no se desarrolle toxicidad intolerable, el tratamiento y los ciclos adicionales de Irinotecan pueden continuarse indefinidamente mientras los pacientes sigan experimentando un beneficio clínico.

Esquema de Dosis una vez cada 3 semanas. La dosis inicial usual recomendada de Clorhidrato de Irinotecan inyección en el esquema de dosis de una vez cada 3 semanas es 350 mg/m². Para pacientes de 70 años o mayores, o que hayan recibido radioterapia pélvica/abdominal previa, o que presenten un estado de condición física a la dosis recomendada, la dosis inicial debe ser 300 mg/m². La dosis para pacientes con bilirrubina > 2 mg/dL no puede recomendarse debido a que estos pacientes no se incluyeron en ensayos

clínicos. Después de iniciar el tratamiento con Irinotecan los pacientes deben monitorearse cuidadosamente para toxicidad. Las dosis subsecuentes deben ajustarse tan bajas como 200 mg/m² en incrementos de 50 mg/m² dependiendo de la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

Todas las dosis deben administrarse como infusión intravenosa por 90 minutos. El régimen de tratamiento recomendado (un ciclo) es de una vez cada 3 semanas. Siempre y cuando no se desarrolle toxicidad intolerable, el tratamiento y los ciclos adicionales de Irinotecan pueden continuarse indefinidamente mientras los pacientes sigan experimentando un beneficio clínico.

Dosificación combinada: Irinotecan en combinación con 5-fluotouracili (5-fu) y leucovorina en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

La dosis inicial recomendada es de 125 mg/m² de Irinotecan y 500 mg/m² fr 5-FU y 20 mg/m² de leucovorina. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6 semanas, que comprenden el tratamiento semanal durante 4 semanas, seguido por un descanso de 2 semanas.

Modo de preparación:

Administrar como infusión IV durante 90 minutos. Irinotecan debe diluirse en 250 ml en dextrosa al 5% (preferiblemente) o en inyección de cloruro al 0.9% de sodio hasta la concentración final en el intervalo de 0.12 a 2.8 mg/ml. En caso de mezclas preparadas con inyección de dextrosa al 5% o inyección de cloruro de sodio al 0.9%, las soluciones deben usarse dentro de 6 horas si se mantiene a temperatura ambiente. Se recomienda usar las mezclas preparadas con inyección de dextrosa al 5% dentro de las 24 horas si se refrigeran (2°C-8°C) debido a la posible contaminación microbiana durante la dilución.

No se recomienda la refrigeración de las mezclas usando cloruro de sodio al 0.9% debido a una baja y esporádica incidencia de partículas visibles.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Es de esperar que los efectos adversos del irinotecan, como mielosupresión y diarrea, sean exacerbados por otros agentes antineoplásicos con un perfil similar de efectos adversos.

Los pacientes que previamente hayan recibido irradiación abdominal/pélvica presentan un mayor riesgo de mielosupresión severa después de la administración.

Carmazepina, Fernobarbital, Fenitoina, Ketoconazol y laxantes.

Uso en Embarazo y lactancia:

Irinotecan puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Se recomienda discontinuar la lactancia cuando se recibe terapia con Irinotecan.

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 irinotecán siendo aconsejable no conducir vehículos ni manejar maquinaria si aparecen dichos síntomas.

Sobredosis:

En ensayos fase I, se administraron hasta dosis únicas de hasta 345 mg/m² de Irinotecan a pacientes con varios tipos de cáncer. En ensayos se han administrado dosis únicas de hasta 750 mg/m² de Irinotecan. Los eventos adversos de estos pacientes fueron similares a los reportados con la dosis régimen recomendadas. No se conoce antídoto para una sobredosis de Irinotecan. Debe instituirse un máximo cuidado de soporte para prevenir la deshidratación debida a diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

Propiedades farmacodinámicas:

Irinotecan es un derivado de la camptotecina. Las camptotecinas interactúan especialmente con la isoenzima topoisomerasa que liberan la torsión del DNA induciendo rupturas reversibles de la cadena simple. Irinotecan y su metabolito activo SN-38 se unen al complejo topoisomerasa I-DNA y previenen la unión de la banda simple. Las investigaciones actuales sugieren que la citotoxicidad del Irinotecán se debe al daño que produce en la doble cadena durante la síntesis del DNA cuando las enzimas de replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, DNA e Irinotecán o SN-38. Las células de mamíferos, no pueden reparar de forma eficiente este tipo de rompimientos en la doble hélice.

Los análogos de la camptotecina, incluyendo el irinotecan y su metabolito SN-38, actúan inhibiendo la topoisomerasa I, una enzima celular que mantiene la estructura topográfica del ADN durante la translación, la transcripción y la mitosis. La topoisomerasa I alivia la tensión de torsión de la doble hélice de ADN durante la replicación y la transcripción rompiendo de forma transitoria una de las cadenas de la doble hélice --formándose un complejo ADN-topoisomerasa -- y volviéndola a soldar. Los derivados de la camptotecina se fijan al complejo topoisomerasa-ADN e impiden que se produzca esta soldadura. Sin embargo, para que estos compuestos muestren una potente citotoxicidad (los complejos ADN-topoisomerasa son bastante lábiles y se deshacen cuando el fármaco es eliminado), de requiere que se inicie la síntesis de ADN. En este momento, cuando la horquilla formada por las dos hebras de ADN se encuentra con los complejos topoisomerasa-irinotecan, se obtiene una doble ruptura de las cadenas, en este caso, irreversible. En consiguiente el irinotecan es muy específico en la fase S del ciclo celular y ocasionan una parada del ciclo celular en la fase G2. Por consiguiente los agentes que, como la hidroxurea, inhiben la síntesis de ADN, pueden proteger a las células frente a la citotoxicidad de las camptotecinas.

Las camptotecinas han mostrado también inhibir la replicación del virus HIV-1 aunque se desconoce el mecanismo de esta acción. El irinotecan tiene, adicionalmente, una actividad anticolinesterásica que puede traducirse clínicamente en diarrea. Los efectos colinérgicos se deben al irinotecan nativo, estando el metabolitos SN-38 desprovisto de esta actividad

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

El irinotecan se administra por infusión intravenosa. En el plasma, tanto el irinotecan como su metabolito activo el SN-38 existen en forma de una lactona activa y de un anión hidroxilado inactivo, según el pH sea más ácido o más alcalino. El irinotecan se une a las proteínas del plasma, sobre todo a la albúmina, en 30-70% mientras que su metabolito lo hace en un 95%. El irinotecan es metabolizado a SN-38 mediante una carboxilesterasa y a un ácido aminopentano carboxílico inactivo mediante el sistema CYP 3A4 del citocromo P450. Por su parte, el SN-38 es conjugado para formar un glucurónido inactivo.

La eliminación del irinotecan y de sus metabolitos tiene lugar sobre todo en la bilis y en las heces y, en menor grado, por vía renal (aproximadamente el 10-20% para el irinotecan nativo y < 4% para el SN-38 y los metabolitos de este último). Las semi-vidas de eliminación del irinotecan y de su metabolito SN-38 son de 6 y 10 horas respectivamente, mostrando el SN-38 una circulación enterohepática. Cuando el irinotecan se administra en un régimen de un tratamiento semanal los parámetros farmacocinéticos son similares en pacientes de la tercera edad y en sujetos más jóvenes. Cuando el régimen consiste en un tratamiento cada 3 semanas se recomiendan dosis iniciales más bajas en los pacientes de > 70 años debido a un posible aumento de la toxicidad.

Los valores de las áreas bajo la curva (AUC) son similares para los pacientes con metástasis hepáticas como para los que no tienen metástasis. Se ha observado un aumento

de la toxicidad en los pacientes con niveles elevados de la bilirrubina (> 1 mg/dL) o de las transaminasas.

La farmacocinética del irinotecan no ha sido evaluada en los pacientes con insuficiencia renal

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 22 de septiembre de 2015.

-

-