

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|                                                                                           |                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre del producto:</b>                                                               | IRINOGEN®<br>(Clorhidrato de irinotecán)                                                                                         |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                                                                | Solución inyectable para infusión IV                                                                                             |
| <b>Fortaleza:</b>                                                                         | 100 mg                                                                                                                           |
| <b>Presentación:</b>                                                                      | Estuche por un frasco ampolla de vidrio ámbar con 5 mL.                                                                          |
| <b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>                                              | LABORATORIOS BAGÓ, S.A., La Habana, Cuba.<br>1. LABORATORIO KEMEX S.A., Buenos Aires, Argentina.                                 |
| <b>Fabricante, país:</b>                                                                  | Elaboración y acondicionamiento primario.<br>2. BIOPROFARMA BAGÓ S.A., Buenos Aires, Argentina.<br>Acondicionamiento secundario. |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>                                                      | M-03-157-L01                                                                                                                     |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                                                              | 10 de noviembre de 2003.                                                                                                         |
| <b>Composición:</b>                                                                       |                                                                                                                                  |
| Cada frasco ampolla contiene:                                                             |                                                                                                                                  |
| Clorhidrato de irinotecán<br>(eq. a 108,667 mg de clorhidrato de irinotecán trihidratado) | 100,0 mg                                                                                                                         |
| Sorbitol                                                                                  | 225 mg                                                                                                                           |
| Ácido láctico                                                                             |                                                                                                                                  |
| Agua para inyección                                                                       |                                                                                                                                  |
| <b>Plazo de validez:</b>                                                                  | 24 meses                                                                                                                         |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>                                                     | Almacenar por debajo de 30 °C.<br>Protéjase de la luz.                                                                           |

### Indicaciones terapéuticas:

IRINOGEN® está indicado para el tratamiento en primera línea en combinación con 5-Fluoruracilo (5-Fu) y leucovorina (LV), de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

IRINOGEN® también está indicado, en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, cuya enfermedad recurrió o progresó luego de una terapia inicial con 5-Fu.

IRINOGEN®, en forma concurrente con cetuximab está indicado en el tratamiento del cáncer colorrectal (KRAS *wild type*), que expresa el receptor del factor de crecimiento

epidérmico (EGFR), en pacientes que no recibieron tratamiento previo para la enfermedad metastásica o en quienes progresaron luego de una terapia previa con irinotecan.

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

IRINOGEN® en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab está indicado en la terapia en primera línea de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico.

### **Contraindicaciones:**

IRINOGEN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o los excipientes de la formulación.

### **Precauciones:**

#### Generales

#### Cuidados en el sitio de inyección intravenosa

IRINOGEN® debe administrarse por infusión intravenosa. Se deben extremar los cuidados para evitar la extravasación y se debe monitorear el sitio de inyección para detectar posibles signos de inflamación. De ocurrir extravasación, se recomienda lavar el sitio con abundante agua estéril y aplicar hielo.

#### Premedicación con antieméticos

Irinotecan es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con antieméticos. En los estudios iniciales, con esquemas de aplicación semanal, la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona en forma concurrente con un bloqueante de la 5 – HT<sup>3</sup> (por ejemplo ondansetrón o granisetron).

Los agentes antieméticos deben ser aplicados el día del tratamiento, por lo menos 30 minutos antes de la administración de IRINOGEN®.

En ocasiones, se debe considerar, la aplicación de otras sustancias, por ejemplo proclorperazina, para los cursos subsiguientes.

#### Tratamiento de los síntomas colinérgicos

La administración profiláctica y terapéutica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea debe ser considerada (a menos que este contraindicada) en pacientes con rinitis, aumento en la salivación, miosis, lacrimación, diaforesis, *flushing*, calambres abdominales o diarrea (que ocurre durante o poco tiempo después de la infusión con irinotecan). Se espera que estos síntomas ocurran en forma más frecuente con dosis mayores de irinotecan.

#### Efectos inmunosupresores / Aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas con organismos vivos o atenuados, en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos (incluso el irinotecan) puede resultar en infecciones serias o fatales. Se debe evitar la vacunación con vacunas con organismos vivos en pacientes que están en tratamiento con irinotecan. Las vacunas con microorganismos muertos o inactivados pueden ser administradas, sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede estar disminuida.

#### Pacientes con riesgo particular

Los pacientes con *performance status* de 2, que recibieron tratamiento con irinotecan/5-Fu/LV o 5-Fu/LV en ensayos clínicos, tuvieron altas tasas de hospitalización, neutropenia febril, tromboembolismo y discontinuación luego del primer ciclo. Deben ser estrechamente monitoreados, los pacientes con antecedentes de radioterapia pélvica o abdominal y ancianos con comorbilidades.

No se ha establecido el uso de IRINOGEN® en pacientes con disfunción hepática significativa. En ensayos clínicos, no se administró irinotecan, a pacientes con valores de bilirrubina sérica > 2,0 mg/dl, o transaminasas > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) sin evidencia de metástasis o transaminasas > 5 veces el LSN con metástasis hepáticas. En ensayos clínicos con esquemas de administración semanal, los pacientes que tuvieron un ligero aumento en los valores de bilirrubina (1,0 a 2,0 mg/dl) tuvieron una mayor probabilidad de padecer, durante el primer ciclo, neutropenia grado 3 o 4, con respecto a aquellos que tenían valores menores a 1,0 mg/dl (50% [19/38] vs. 18% [47/226]; p<0.001). Los pacientes con deficiencia en la glucuronidación de la bilirrubina, síndrome de Gilbert, pueden tener un mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben tratamiento con irinotecan.

El ketoconazol, algunos anticonvulsivantes y la hierba de San Juan tienen interacciones medicamentosas conocidas con el tratamiento con irinotecan.

El irinotecan puede causar neutropenia, leucopenia y anemia, siendo cualquiera de estas severas y por lo tanto, no debe utilizarse en pacientes con falla severa de la médula ósea.

Los pacientes no deben ser tratados con IRINOGEN® hasta que se resuelva la obstrucción intestinal.

#### Análisis de laboratorio

Antes de iniciar una nueva dosis de IRINOGEN® se debe realizar un cuidadoso monitoreo de los glóbulos blancos con recuento diferencial, hemoglobina y recuento de plaquetas.

#### Test para UGT1A1

Existe una prueba para determinar el estado del UGT1A1 de los pacientes. El test debe detectar los genotipos 6/6, 6/7 y 7/7 de la UGT1A1.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

#### Generales

Irinotecan no debe utilizarse en combinación con el esquema de la "Clínica Mayo" de 5-Fu/LV (administración durante 4 a 5 días consecutivos cada 4 semanas), ya que se reportó un aumento en la toxicidad, incluso muertes por toxicidad.

En pacientes que estaban siendo tratados con irinotecan/5-Fu/LV en ensayos clínicos, se observó una alta tasa de hospitalización, neutropenia febril, tromboembolismo, discontinuación luego del primer ciclo de tratamiento y muertes precoces, en pacientes con *performance status* de 2.

#### Diarrea

El irinotecan puede inducir formas de diarrea temprana o tardía, que se producirían por diferentes mecanismos. La diarrea temprana que ocurre durante o poco tiempo después de la infusión de irinotecan, es de naturaleza colinérgica. Puede ser severa pero por lo general es pasajera. Puede estar acompañada de síntomas como rinitis, aumento de la salivación, miosis, lacrimación, diaforesis, *flushing* e hiperperistalsis intestinal que puede causar calambres abdominales. La diarrea precoz y otros síntomas colinérgicos pueden ser prevenidos o disminuidos con la administración de atropina.

La diarrea tardía ocurre generalmente luego de 24 horas de la última administración de irinotecan, y puede ocasionar un compromiso vital debido a que la diarrea es más prolongada y puede llevar a una deshidratación, desequilibrio de electrolitos o sepsis.

La diarrea tardía debe ser tratada rápidamente con loperamida al primer episodio de heces sueltas o poco formadas o el inicio de movimientos del intestino más frecuentes que los esperados normalmente para el paciente. El régimen de dosis recomendado para loperamida es 4 mg en el primer inicio de la diarrea tardía y después 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente esté sin diarrea por al menos 12 horas. Durante la noche, el paciente

puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. No se recomienda la loperamida por más de 48 horas consecutivas en estas dosis, por el riesgo de íleo paralítico, ni en menos de 12 horas. No se recomienda la medicación previa con loperamida.

Los pacientes con diarrea deben ser cuidadosamente monitoreados, recibir líquidos y sustitución de electrolitos si se diagnostica deshidratación y deben recibir además antibióticos si presentan íleo, fiebre o neutropenia severa.

Además del tratamiento antibiótico, se recomienda la hospitalización para el tratamiento de la diarrea en los siguientes casos:

Diarrea asociada a fiebre,

Diarrea grave (que requiera hidratación intravenosa),

Pacientes con vómitos asociados con diarrea tardía,

Diarrea que persista durante más de 48 horas después del inicio del tratamiento con loperamida en altas dosis.

Luego del primer tratamiento, los ciclos posteriores deben ser retrasados hasta que el paciente recupere la función colónica previa al tratamiento y permanezca por lo menos 24 horas sin la necesidad de medicación antidiarreica. De ocurrir una diarrea tardía toxicidad grado 2, 3 o 4, las subsiguientes dosis de IRINOGEN® deben disminuir.

#### Neutropenia

Se han reportado muertes en pacientes con neutropenia severa tratados con irinotecan producidas por sepsis por lo cual no debe administrarse a pacientes con neutropenia grave. La neutropenia debe ser tratada rápidamente con soporte antibiótico. El tratamiento con IRINOGEN® debe ser temporariamente suspendido, si durante el ciclo de terapia el recuento de neutrófilos es  $<1000/\text{mm}^3$  o si el paciente presenta neutropenia febril. Luego de la recuperación de los valores de neutrófilos por encima de  $1000/\text{mm}^3$ , los subsiguientes cursos de irinotecan, deberán ser disminuidos en su dosis, dependiendo del valor de neutropenia observado.

No es necesaria la administración rutinaria de factores estimulantes de colonias, pero queda a consideración del médico tratante la utilización de éstos factores, en pacientes con antecedentes de neutropenia significativa.

#### Pacientes con disminución de la actividad de UGT1A1

Los individuos homocigotas para el alelo UGT1A1\*28 (genotipo UGT1A1 7/7) tienen un alto riesgo de neutropenia luego del inicio del tratamiento con irinotecan.

En un estudio de 66 pacientes que recibieron irinotecan, como único agente, ( $350 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada tres semanas), la incidencia de neutropenia grado 4 en pacientes homocigotas para el alelo UGT1A1\*28 fue del 50%, y en pacientes heterocigotos para éste alelo, la incidencia fue del 12,5%. No se reportó neutropenia grado 4 en pacientes homocigotos con el alelo de tipo salvaje (genotipo UGT1A1 genotipo 6/6).

En un estudio prospectivo ( $n=250$ ) donde se investigó el rol del polimorfismo del UGT1A1\*28 en el desarrollo de la toxicidad en pacientes tratados con irinotecan ( $180 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) en combinación con 5-Fu (infusión) /LV, la incidencia de neutropenia grado 4 fue del 1,8% en pacientes homocigotos para el alelo de tipo salvaje. En otro estudio, en donde 109 pacientes fueron tratados con irinotecan ( $100\text{-}125 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) en combinación con un bolo de 5-Fu/LV, la incidencia de neutropenia grado 4 en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 fue del 18,2%, y en pacientes heterocigotos para este alelo, la incidencia fue del 11,1%. Se reportó una incidencia de neutropenia grado 4 en el 6,8% de los pacientes homocigotos para el alelo salvaje.

Cuando el irinotecan se administra con otros agentes o como agente único, se debe considerar una disminución de al menos un nivel en la dosis de irinotecan, en pacientes

donde se conoce que son homocigotos para el alelo UGT1A1\*28. Sin embargo, la reducción de la dosis precisa no se conoce y las subsiguientes modificaciones en las dosis deben considerarse basándose en la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

#### Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas.

#### Colitis / Íleo

Se han comunicado episodios de colitis que se complicaron con ulceración, sangrado, íleo e infecciones. Los pacientes con íleo deben recibir rápidamente terapia antibiótica.

#### Deterioro renal / falla renal

Se reportaron episodios, infrecuentes, de deterioro de la función renal y falla renal. Generalmente estos episodios ocurrieron en pacientes con antecedentes de diarrea y/o vómitos severos.

#### Tromboembolismo

Se observaron eventos tromboembólicos en pacientes que fueron tratados con regímenes de quimioterapia que contenían irinotecan. No se determinó la causa específica de estos eventos.

#### Toxicidad pulmonar

Se reportaron episodios de enfermedad del intersticio pulmonar, incluso casos fatales, en pacientes que recibieron irinotecan, tanto en esquema de combinación como en monoterapia, en el tratamiento de cáncer colorrectal y otros tumores sólidos avanzados. En aquellos pacientes que presenten un evento agudo o progresivo, de síntomas respiratorios inexplicables, como disnea, tos y fiebre, se debe suspender la aplicación de agentes quimioterápicos, hasta el diagnóstico de la patología. De diagnosticarse una enfermedad del intersticio pulmonar, se debe discontinuar el tratamiento con irinotecan y otros agentes quimioterápicos e iniciar el tratamiento adecuado.

#### **Efectos indeseables:**

##### Terapia de combinación de primera línea

Se evaluaron un total de 955 pacientes con cáncer colorrectal que recibieron como terapia regímenes con irinotecan en combinación con 5-Fu/LV, 5-Fu/LV únicamente o irinotecan como monodroga. En dos estudios clínicos en fase III, 370 pacientes recibieron irinotecan en combinación con 5-Fu/LV, 362 pacientes recibieron 5-Fu/LV y 223 irinotecan. En uno de estos estudios, 49 pacientes (7,3%) fallecieron dentro de los 30 días de recibir el último esquema del tratamiento: 21 de estos (9,3%) recibieron la combinación de irinotecan/5-Fu/LV, 15 (6,8%) fueron tratados con 5-Fu/LV y 13 (5,8%) recibieron irinotecan. De estas muertes algunas se relacionaron potencialmente con el tratamiento: 2 (0,9%) pacientes que recibieron irinotecan/5-Fu/LV (2 neutropenia febril/sepsis), 3 (1,4%) 5-Fu/LV (1 neutropenia febril/sepsis, 1 sangrado en el sistema nervioso central durante un episodio de neutropenia, 1 desconocida) y 2 (0,9%) pacientes que recibieron irinotecan (2 neutropenias febriles). Las muertes por cualquier causa dentro de los 60 días de tratamiento se reportaron en 15 pacientes (6,7%) que recibieron irinotecan/5-Fu/LV, 16 (7,3%) pacientes que recibieron 5-Fu/LV y en 15 (6,7%) pacientes que fueron tratados con irinotecan. Fueron reportadas suspensiones por eventos adversos en 17 (7,6%) pacientes que recibieron irinotecan/5-Fu/LV, 14 (6,4%) pacientes tratados con 5-Fu/LV y 26 (11,7%) que recibieron irinotecan.

En otro ensayo clínico, 10 pacientes (3,5%) murieron dentro de los 30 días del último tratamiento del estudio. De estos, 6 (4,1%) recibieron irinotecan / 5-Fu/LV y 4 (2,8%) fueron

tratados con 5-Fu/LV. Hubo una muerte relacionada con el tratamiento, que ocurrió en un paciente que recibió irinotecan/5-Fu/LV (0,7%, neutropenia/sepsis).

Fueron reportadas 3 (2,1%) de muertes por cualquier causa dentro de los 60 días de tratamiento en pacientes que recibieron irinotecan/5-Fu/LV y en 2 pacientes (1,4%) que recibieron 5-Fu/LV. Se comunicaron en 9 pacientes (6,2%) discontinuaciones por eventos adversos que fueron tratados con irinotecan/5-Fu/LV y 1 (0,7%) paciente que recibió 5-Fu/LV.

Los eventos adversos clínicos más significativos (en pacientes que recibieron esquemas a base de irinotecan) fueron: diarrea, náuseas, vómitos, neutropenia y alopecia. Los eventos adversos clínicos más significativos en pacientes que fueron tratados con 5-Fu/LV fueron: diarrea, neutropenia, neutropenia febril y mucositis. En uno de los estudios, la neutropenia grado 4, neutropenia febril (definida como fiebre grado 2 y neutropenia grado 4) y mucositis fueron comunicadas con menor frecuencia en esquemas de administración semanal irinotecan/5-Fu/LV que con los esquemas de administración mensual de 5-Fu/LV.

Porcentaje de pacientes (%) que experimentaron eventos adversos clínicamente relevantes en terapias de combinación. (Estudio 1)

| Evento adverso          | Irinotecan + 5-Fu/LV en bolo semanal x 4, cada 6 semanas.<br>N = 225 |             | 5-Fu/ LV día x 5 cada 4 semanas<br>N = 219 |             | Irinotecan semanal x 4 cada 6 semanas<br>N = 223 |             |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|-------------|
|                         | Grado 1 - 4                                                          | Grado 3 - 4 | Grado 1 - 4                                | Grado 3 - 4 | Grado 1 - 4                                      | Grado 3 - 4 |
| <b>Gastrointestinal</b> |                                                                      |             |                                            |             |                                                  |             |
| Diarrea tardía          | 84,9                                                                 | 22,7        | 69,4                                       | 13,2        | 83,0                                             | 31,0        |
| Grado 3                 | --                                                                   | 15,1        | --                                         | 5,9         | ----                                             | 18,4        |
| Grado 4                 | --                                                                   | 7,6         | --                                         | 7,3         | ----                                             | 12,6        |
| Diarrea temprana        | 45,8                                                                 | 4,9         | 31,5                                       | 1,4         | 43,0                                             | 6,7         |
| Nausea                  | 79,1                                                                 | 15,6        | 67,6                                       | 8,2         | 81,6                                             | 16,1        |
| Dolor abdominal         | 63,1                                                                 | 14,6        | 50,2                                       | 11,5        | 67,7                                             | 13,0        |
| Vómitos                 | 60,4                                                                 | 9,7         | 46,1                                       | 4,1         | 62,8                                             | 12,4        |
| Anorexia                | 34,2                                                                 | 5,8         | 42,0                                       | 3,7         | 43,9                                             | 7,2         |
| Constipación            | 41,3                                                                 | 3,1         | 31,5                                       | 1,8         | 32,3                                             | 0,4         |
| Mucositis               | 32,4                                                                 | 2,2         | 76,3                                       | 16,9        | 29,6                                             | 2,2         |
| <b>Hematológico</b>     |                                                                      |             |                                            |             |                                                  |             |
| Neutropenia             | 96,9                                                                 | 53,8        | 98,6                                       | 66,7        | 96,4                                             | 31,4        |
| Grado 3                 | --                                                                   | 29,8        | --                                         | 23,7        | --                                               | 19,3        |
| Grado 4                 | --                                                                   | 24,0        | --                                         | 42,5        | --                                               | 12,1        |
| Leucopenia              | 96,9                                                                 | 37,8        | 98,6                                       | 23,3        | 96,4                                             | 21,5        |
| Anemia                  | 96,9                                                                 | 8,4         | 98,6                                       | 5,5         | 96,9                                             | 4,5         |
| Neutropenia febril      | --                                                                   | 7,1         | --                                         | 14,6        | --                                               | 5,8         |

|                                      |      |      |      |      |      |      |
|--------------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Trombocitopenia                      | 96,0 | 2,6  | 98,6 | 2,7  | 96,0 | 1,7  |
| Infección neutropénica               | --   | 1,8  | --   | 0    | --   | 2,2  |
| <b>Sistémico</b>                     |      |      |      |      |      |      |
| Astenia                              | 70,2 | 19,5 | 64,4 | 11,9 | 69,1 | 13,9 |
| Dolor                                | 30,7 | 3,1  | 26,9 | 3,6  | 22,9 | 2,2  |
| Fiebre                               | 42,2 | 1,7  | 32,4 | 3,6  | 43,5 | 0,4  |
| Infección                            | 22,2 | 0    | 16,0 | 1,4  | 13,9 | 0,4  |
| <b>Metabólico y Nutricional</b>      |      |      |      |      |      |      |
| Hiperbilirrubinemia                  | 87,6 | 7,1  | 92,2 | 8,2  | 83,9 | 7,2  |
| <b>Dermatológica</b>                 |      |      |      |      |      |      |
| Dermatitis exfoliativa               | 0,9  | 0    | 3,2  | 0,5  | 0    | 0    |
| Rash                                 | 19,1 | 0    | 26,5 | 0,9  | 14,3 | 0,4  |
| Alopecia <sup>b</sup>                | 43,1 | --   | 26,5 | --   | 46,1 | --   |
| <b>Respiratorio</b>                  |      |      |      |      |      |      |
| Disnea                               | 27,6 | 6,3  | 16,0 | 0,5  | 22,0 | 2,2  |
| Tos                                  | 26,7 | 1,3  | 18,3 | 0    | 20,2 | 0,4  |
| Neumonía                             | 6,2  | 2,7  | 1,4  | 1,0  | 3,6  | --   |
| <b>Neurológico</b>                   |      |      |      |      |      |      |
| Vértigo                              | 23,1 | 1,3  | 16,4 | 0    | 21,1 | 1,8  |
| Somnolencia                          | 12,4 | 1,8  | 4,6  | 1,8  | 9,4  | 1,3  |
| Confusión                            | 7,1  | 1,8  | 4,1  | 0    | 2,7  | 0    |
| <b>Cardiovascular</b>                |      |      |      |      |      |      |
| Vasodilatación                       | 9,3  | 0,9  | 5,0  | 0    | 9,0  | 0    |
| Hipotensión                          | 5,8  | 1,3  | 2,3  | 0,5  | 5,8  | 1,7  |
| Eventos tromboembólicos <sup>c</sup> | 9,3  | --   | 11,4 | --   | 5,4  | --   |

Evaluada según los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (CTC NCI versión 1.0)

<sup>a</sup> pérdida completa del pelo = Grado 2

<sup>b</sup>Incluye:angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia en las extremidades inferiores, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia cardíaca, desórdenes vasculares periféricos, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, desórdenes vasculares.

Porcentaje de pacientes (%) que experimentaron eventos adversos clínicamente relevantes en terapias de combinación. (Estudio 2)

| Evento adverso | Irinotecan + 5-Fu/LV en bolo | 5-Fu/LV infusional día 1 y 2 |
|----------------|------------------------------|------------------------------|
|----------------|------------------------------|------------------------------|

|                                     | en infusión día 1 y 2 cada 2 semanas.<br>N = 145 |           | cada 2 semanas<br>N = 143 |           |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------|---------------------------|-----------|
|                                     | Grado 1-4                                        | Grado 3-4 | Grado 1-4                 | Grado 3-4 |
| <b>Gastrointestinal</b>             |                                                  |           |                           |           |
| Diarrea tardía                      | 72,4                                             | 14,4      | 44,8                      | 6,3       |
| Grado 3                             | --                                               | 10,3      | --                        | 4,2       |
| Grado 4                             | --                                               | 4,1       | --                        | 2,1       |
| Síndrome colinérgico <sup>a</sup>   | 28,3                                             | 1,4       | 0,7                       | 0         |
| Náusea                              | 66,9                                             | 2,1       | 55,2                      | 3,5       |
| Dolor abdominal                     | 17,2                                             | 2,1       | 16,8                      | 0,7       |
| Vómitos                             | 44,8                                             | 3,5       | 32,2                      | 2,8       |
| Anorexia                            | 35,2                                             | 2,1       | 18,9                      | 0,7       |
| Constipación                        | 30,3                                             | 0,7       | 25,2                      | 1,4       |
| Mucositis                           | 40,0                                             | 4,1       | 28,7                      | 2,8       |
| <b>Hematológico</b>                 |                                                  |           |                           |           |
| Neutropenia                         | 82,5                                             | 46,2      | 47,9                      | 13,4      |
| Grado 3                             | --                                               | 36,4      | --                        | 12,7      |
| Grado 4                             | --                                               | 9,8       | --                        | 0,7       |
| Leucopenia                          | 81,3                                             | 17,4      | 42,0                      | 3,5       |
| Anemia                              | 97,2                                             | 2,1       | 90,9                      | 2,1       |
| Neutropenia febril                  | --                                               | 3,4       | --                        | 0,7       |
| Trombocitopenia                     | 32,6                                             | 0         | 32,2                      | 0         |
| Infección neutropénica              | --                                               | 2,1       | --                        | 0         |
| <b>Sistémico</b>                    |                                                  |           |                           |           |
| Astenia                             | 57,9                                             | 9,0       | 48,3                      | 4,2       |
| Dolor                               | 64,1                                             | 9,7       | 61,5                      | 8,4       |
| Fiebre                              | 22,1                                             | 0,7       | 25,9                      | 0,7       |
| Infección                           | 35,9                                             | 7,6       | 33,6                      | 3,5       |
| <b>Metabólico &amp; Nutricional</b> |                                                  |           |                           |           |
| Hiperbilirrubinemia                 | 19,1                                             | 3,5       | 35,9                      | 10,6      |
| <b>Dermatológica</b>                |                                                  |           |                           |           |
| Síndrome mano / pie                 | 10,3                                             | 0,7       | 12,6                      | 0,7       |
| Signos cutáneos                     | 17,2                                             | 0,7       | 20,3                      | 0         |
| Alopecia <sup>b</sup>               | 56,6                                             | --        | 16,8                      | --        |

|                                      |      |     |     |    |
|--------------------------------------|------|-----|-----|----|
| <b>Respiratorio</b>                  |      |     |     |    |
| Disnea                               | 9,7  | 1,4 | 4,9 | 0  |
| <b>Cardiovascular</b>                |      |     |     |    |
| Hipotensión                          | 3,4  | 1,4 | 0,7 | 0  |
| Eventos tromboembólicos <sup>c</sup> | 11,7 | --  | 5,6 | -- |

Evaluada según los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (CTC NCI versión 1.0)

<sup>a</sup> Incluye: rinitis, aumento en la salivación, miosis, lacrimación, diaforesis, *flushing*, calambres abdominales o diarrea (ocurre durante o poco tiempo después de la infusión de irinotecan).

<sup>b</sup> pérdida completa del pelo = Grado 2.

<sup>c</sup> Incluye: angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia en las extremidades inferiores, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia cardíaca, desórdenes vasculares periféricos, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, desórdenes vasculares.

Terapia de segunda línea con agente único

Esquemas de aplicación semanal.

Se reportaron 3 ensayos clínicos donde se evaluó el esquema de aplicación semanal de irinotecan. En estos fueron incluidos 304 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, que recurrieron o progresaron luego de una terapia basada en 5-Fu. De estos, 17 pacientes murieron dentro de los 30 días de la administración de irinotecan y, en 5 casos (1,6%, 5/304), estas muertes pueden estar relacionadas con los efectos de la droga. Estos pacientes experimentaron una gran cantidad de eventos adversos que están relacionados con el irinotecan. Uno de estos pacientes murió de sepsis con neutropenia, pero sin fiebre. Se reportaron episodios de neutropenia febril en 9 pacientes (3,0%), pero estos se recuperaron con cuidados de soporte. 149 pacientes (39,1%) de los 304 pacientes fueron hospitalizados, en un total de 156 veces por eventos adversos. De estos 81 casos (26,6%) fueron internados por eventos que fueron relacionados a la administración de irinotecan. Las principales razones por las hospitalizaciones relacionadas con el irinotecan fueron diarrea, con o sin náuseas/vómitos (18,4%); neutropenia/leucopenia con o sin diarrea y/o fiebre (8,2%) y náuseas y/o vómitos (4,9%).

Se realizaron ajustes en la dosis de irinotecan durante los ciclos de terapia o en los ciclos subsecuentes, basándose en la tolerancia individual de los pacientes. La primera dosis de por los menos un curso de irinotecan fue disminuida en el 67% de los pacientes, que iniciaron el tratamiento con 125 mg/m<sup>2</sup>. La disminución de la dosis durante el ciclo fue reportada en un 32% de los ciclos iniciados con dosis de 125 mg/m<sup>2</sup>. Las causas más comunes de disminución de la dosis fueron: diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. 13 pacientes (4,3%) discontinuaron el tratamiento con irinotecan por los eventos adversos.

Eventos adversos que se reportaron con una frecuencia > 10% de pacientes previamente tratados con cáncer de colon o recto metastásicos<sup>a</sup>.

| Evento adverso | % de los pacientes que lo reportaron |     |
|----------------|--------------------------------------|-----|
|                | NCI                                  | NCI |

|                                        | Grados 1 - 4 | Grados 3 y 4    |
|----------------------------------------|--------------|-----------------|
| <b>Gastrointestinal</b>                |              |                 |
| Diarrea tardía <sup>b</sup>            | 88           | 31              |
| 7/9 deposiciones/día (grado 3)         | --           | (16)            |
| ≥ 10 deposiciones/día (grado 4)        | --           | (14)            |
| Nausea                                 | 86           | 17              |
| Vómitos                                | 67           | 12              |
| Anorexia                               | 55           | 6               |
| Diarrea (temprano) <sup>c</sup>        | 51           | 8               |
| Constipación                           | 30           | 2               |
| Flatulencia                            | 12           | 0               |
| Estomatitis                            | 12           | 1               |
| Dispepsia                              | 10           | 0               |
| <b>Hematológico</b>                    |              |                 |
| Leucopenia                             | 63           | 28              |
| Anemia                                 | 60           | 7               |
| Neutropenia                            | 54           | 26              |
| 500 a < 1000/mm <sup>3</sup> (grado 3) | --           | (15)            |
| < 500/mm <sup>3</sup> (grado 4)        | --           | (12)            |
| <b>Sistémico</b>                       |              |                 |
| Astenia                                | 76           | 12              |
| Dolor / calambres abdominales          | 57           | 16              |
| Fiebre                                 | 45           | 1               |
| Dolor                                  | 24           | 2               |
| Cefalea                                | 17           | 1               |
| Dolor de espalda                       | 14           | 2               |
| Escalofríos                            | 14           | 0               |
| Infecciones menores <sup>d</sup>       | 14           | 0               |
| Edema                                  | 10           | 1               |
| Aumento del perímetro abdominal        | 10           | 0               |
| <b>Metabólico &amp; Nutricional</b>    |              |                 |
| Disminución de peso                    | 30           | 1               |
| Deshidratación                         | 15           | 4               |
| Aumento de la fosfatasa alcalina       | 13           | 4               |
| Aumento SGOT                           | 10           | 1               |
| <b>Dermatológica</b>                   |              |                 |
| Alopecia                               | 60           | ND <sup>e</sup> |

|                                    |    |   |
|------------------------------------|----|---|
| Sudoración                         | 16 | 0 |
| Rash                               | 13 | 1 |
| <b>Respiratorio</b>                |    |   |
| Disnea                             | 22 | 4 |
| Aumento en la tos                  | 17 | 0 |
| Rinitis                            | 16 | 0 |
| <b>Neurológico</b>                 |    |   |
| Insomnio                           | 19 | 0 |
| Vértigo                            | 15 | 0 |
| <b>Cardiovascular</b>              |    |   |
| Vasodilatación ( <i>flushing</i> ) | 11 | 0 |

<sup>a</sup> Severidad de los eventos adversos según NCI CTC.

<sup>b</sup> Ocurren > 24 horas luego de la administración de irinotecan

<sup>c</sup> Ocurren ≤24 horas luego de la administración de irinotecan

<sup>d</sup> Infecciones de tracto aéreo superior (fundamentalmente)

<sup>e</sup> No aplicable, pérdida capilar total = NCI grado 2

Esquemas de aplicación cada tres semanas

Un total de 535 pacientes con cáncer colorrectal metastásico (cuya enfermedad recurrió o progresó luego de una terapia anterior con esquemas que contenían 5-Fu) fueron incluidos en dos ensayos clínicos en fase III, en los cuales 316 recibieron irinotecan, 129 5-Fu y 90 cuidados de soporte. 11 (3,5%) pacientes que recibieron irinotecan murieron dentro de los 30 días de tratamiento. En tres casos (1%, 3/316), las muertes fueron potencialmente relacionadas con la terapia con irinotecan y fueron atribuidas a infecciones con neutropenia, diarrea grado 4 y astenia, respectivamente. Un paciente (0,8%, 1/129) tratado con 5-Fu murió dentro de los 30 días de la terapia, y su óbito fue atribuido a una diarrea grado 4. El porcentaje de pacientes que fue hospitalizado por eventos adversos serios (relacionados o no con el tratamiento) ocurrió en un 60% (188/316) de los pacientes que recibieron irinotecan, 63% (57/90) de los pacientes que fueron tratados con cuidados de soporte y en un 39% (50/129) de los que fueron tratados con 5-Fu. 8% de los pacientes tratados con irinotecan y 7% de los tratados con 5-Fu discontinuaron el tratamiento por los eventos adversos.

De los 316 pacientes tratados con irinotecan, los eventos adversos más significativos (grados 1 – 4), fueron: diarrea (84%), alopecia (72%), náuseas (70%), vómitos (62%), síntomas colinérgicos (47%), y neutropenia (30%).

Porcentaje de pacientes que experimentaron eventos adversos grado 3 y 4 en estudios comparativos con irinotecan cada tres semanas.

| <b>Evento adverso</b>   | <b>Irinotecan<br/>N = 189</b> | <b>BSC <sup>a</sup><br/>N = 90</b> | <b>Irinotecan<br/>N = 127</b> | <b>5-Fu<br/>N = 129</b> |
|-------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| <b>Gastrointestinal</b> |                               |                                    |                               |                         |
| Diarrea                 | 22                            | 6                                  | 22                            | 11                      |

|                                    |    |    |    |    |
|------------------------------------|----|----|----|----|
| Vómitos                            | 14 | 8  | 14 | 5  |
| Nausea                             | 14 | 3  | 11 | 4  |
| Dolor abdominal                    | 14 | 16 | 9  | 8  |
| Constipación                       | 10 | 8  | 8  | 6  |
| Anorexia                           | 5  | 7  | 6  | 4  |
| Mucositis                          | 2  | 1  | 2  | 5  |
| <b>Hematológico</b>                |    |    |    |    |
| Leucopenia / Neutropenia           | 22 | 0  | 14 | 2  |
| Anemia                             | 7  | 6  | 6  | 3  |
| Hemorragia                         | 5  | 3  | 1  | 3  |
| Trombocitopenia                    | 1  | 0  | 4  | 2  |
| <b>Infección</b>                   |    |    |    |    |
| Sin neutropenia grado 3/4          | 8  | 3  | 1  | 4  |
| Con neutropenia grado 3/4          | 1  | 0  | 2  | 0  |
| <b>Fiebre</b>                      |    |    |    |    |
| Sin neutropenia grado 3/4          | 2  | 1  | 2  | 0  |
| Con neutropenia grado 3/4          | 2  | 0  | 4  | 2  |
| <b>Sistémico</b>                   |    |    |    |    |
| Dolor                              | 19 | 22 | 17 | 13 |
| Astenia                            | 15 | 19 | 13 | 12 |
| <b>Metabólico y Nutricional</b>    |    |    |    |    |
| Hepático <sup>b</sup>              | 9  | 7  | 9  | 6  |
| <b>Dermatológica</b>               |    |    |    |    |
| Síndrome mano / pie                | 0  | 0  | 0  | 5  |
| Signos cutáneos <sup>c</sup>       | 2  | 0  | 1  | 3  |
| <b>Respiratorio</b> <sup>d</sup>   | 10 | 8  | 5  | 7  |
| <b>Neurológico</b> <sup>e</sup>    | 12 | 13 | 9  | 4  |
| <b>Cardiovascular</b> <sup>f</sup> | 9  | 3  | 4  | 2  |
| <b>Otros</b> <sup>g</sup>          | 32 | 28 | 12 | 14 |

<sup>a</sup> BSC = mejores cuidados de soporte (*best supportive care*)

<sup>b</sup> Hepático: incluye eventos como ascitis e ictericia

<sup>c</sup> Signos cutáneos incluyen eventos como rash

<sup>d</sup> Respiratorio incluye eventos como disnea y tos

<sup>e</sup> Neurológicos: incluye eventos como somnolencia

<sup>f</sup> Cardiovascular: incluye eventos como disrritmias, isquemia y disfunción cardíaca mecánica.

<sup>g</sup> Incluye otros eventos como injuria accidental, hepatomegalia, síncope, vértigo y pérdida de peso.

## Resumen de eventos adversos

Gastrointestinal: náuseas, vómitos y diarrea son los eventos adversos comunes luego del tratamiento con irinotecan y estos pueden ser severos. Cuando se presentan náuseas y vómitos usualmente ocurren durante o poco tiempo después de la infusión de irinotecan. Se observó un aumento en la incidencia de la diarrea tardía en dos estudios clínicos, en uno se utilizó el esquema cada tres semanas y en el otro el esquema semanal. En el primero de estos, el tiempo medio de comienzo de la diarrea tardía fue de 5 días luego de la infusión de irinotecan. En los ensayos clínicos donde se evaluó la infusión semanal, el tiempo medio de comienzo de la diarrea fue de 11 días luego de la infusión de irinotecan. En aquellos pacientes que recibieron el esquema semanal de 125 mg/m<sup>2</sup>, la duración media de cualquier grado de diarrea fue de 3 días. Mientras que los pacientes que tuvieron diarrea grado 3 o 4, con la misma dosis, la duración media de la diarrea fue de 7 días. La frecuencia de grado 3 o 4 de diarrea tardía fue mayor en pacientes que iniciaron el tratamiento con una dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> comparados con los pacientes que recibieron una dosis de inicio de 100 mg/m<sup>2</sup> (34% [65/193] vs. 23% [24/102]; p=0,08). Cuando se analizó la edad, la frecuencia de diarrea tardía grado 3 y 4, fue significativamente mayor en los pacientes de ≥ 65 años con respecto a los pacientes < 65 años (40% [53/133] vs. 23% [40/171]; p=0.002). En otro ensayo clínico con 183 pacientes, que fueron tratados con un esquema semanal, la frecuencia de diarrea tardía grado 3 o 4 en pacientes ≥ 65 años fue de 28,6% [26/91] y en pacientes de < 65 años de edad fue de 23.9% [22/92].

En un ensayo clínico donde se administró la dosis semanal, la frecuencia de diarrea tardía grado 3 y 4 fue significativamente mayor en hombres que en mujeres (43% [25/58] vs. 16% [5/32]; p=0,01), pero en otros dos estudios clínicos, no se observaron diferencias en la frecuencia de diarrea grado 3 y 4 entre ambos sexos con el esquema de aplicación semanal. Se reportó, en algunas ocasiones, ulceraciones colónicas a veces con episodios de sangrado, luego de la administración de irinotecan.

Hematología: irinotecan puede causar, en forma frecuente, neutropenia, leucopenia (incluso linfocitopenia) y anemia. Son infrecuentes los episodios de trombocitopenia. Cuando se evaluaron los esquemas de aplicación semanal, la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 fue significativamente mayor en pacientes que recibieron previamente radioterapia en región de la pelvis y abdomen, con respecto a aquellos que no la recibieron (48% [13/27] vs. 24% [67/277]; p=0,04). Del análisis de los mismos estudios, los pacientes con valores basales de bilirrubina de 1,0 mg/dl o mayores, tuvieron una mayor probabilidad de experimentar en el primer ciclo neutropenia grado 3 o 4, con referencia a aquellos con valores de bilirrubina menores de 1,0 mg/dl (50% [19/38] vs. 18% [47/266]; p<0,001). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 por edad o sexo. En los estudios clínicos que evaluaron los esquemas de dosis semanal, la neutropenia febril (neutropenia grado 4 y fiebre grado 2 o más, en forma concurrente) fue del 3% de todos los pacientes; 6% de los pacientes recibieron G – CSF para la terapia de la neutropenia. Se comunicó anemia grado 3 o 4 en el 7% de los pacientes que recibieron el tratamiento en forma semanal. En estos ensayos, recibieron transfusiones de sangre, el 10% de los pacientes.

Sistémicos: los eventos más comunes de este tipo fueron: astenia, fiebre y dolor abdominal.

Síntomas colinérgicos: los pacientes pueden presentar síntomas colinérgicos, como rinitis, aumento en la salivación, miosis, lacrimación, diaforesis, *flushing* e hiperperistalsis intestinal que puede causar calambres abdominales y diarrea temprana. De presentarse estos síntomas, se manifiestan durante y poco tiempo después de la infusión de la droga. Se cree que este fenómeno está relacionado con la actividad anticolinesterasa del irinotecan (compuesto principal) y se espera que ocurra más frecuentemente con dosis mayores de irinotecan.

Hepático: se observaron, con esquemas de aplicación semanal, anormalidades en las enzimas hepáticas grado 3 o 4 en menos del 10% de los pacientes. Estos eventos ocurren típicamente en pacientes con metástasis hepáticas conocidas.

Dermatológico: Se reportó alopecia durante el tratamiento con irinotecan. También, se comunicó la aparición de *rashes*, pero, esto no fue motivo de discontinuación del tratamiento.

Respiratorio: son infrecuentes los eventos pulmonares severos. En los estudios clínicos donde se evaluó la dosis semanal, se reportó disnea grado 3 o 4 en el 4% de los pacientes. Cerca de la mitad de los pacientes con disnea tenían metástasis pulmonares, por lo que se desconoce si la extensión de la enfermedad pulmonar y otras condiciones pulmonares preexistentes, pueden haber contribuido a exacerbar la disnea.

Se informó durante la terapia con irinotecan enfermedad pulmonar intersticial que se presentó como infiltrados pulmonares. Esta patología, puede ser fatal. Dentro de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de la enfermedad pulmonar intersticial se encuentran: enfermedad pulmonar preexistente, uso de drogas tóxicas a nivel pulmonar, terapia radiante y factores estimulantes de colonias.

Los pacientes con factores de riesgo deben ser estrechamente monitoreados para pesquisar síntomas respiratorios antes y durante la terapia con irinotecan.

Neurológicos: se comunicaron episodios de insomnio y vértigo, pero estos no se consideran directamente relacionados con la administración de irinotecan. Los vértigos pueden ser expresión, en algunas situaciones, de hipotensión ortostática en pacientes con deshidratación.

Cardiovascular: se puede observar episodios de vasodilatación (*flushing*) durante la administración de irinotecan. También se comunicó bradicardia, pero esta no requiere intervención. Estos efectos se han atribuido al síndrome colinérgico que se observa, en algunas ocasiones, durante o poco tiempo después de la infusión con irinotecan. Se informó eventos tromboembólicos en pacientes que recibieron irinotecan, pero no se determinó la causa específica de estos.

Otros ensayos clínicos:

Irinotecan fue estudiado en 1100 pacientes en Japón. Estos pacientes tuvieron una variedad de tumores sólidos, donde estuvieron incluidos los cánceres de colon y recto. Estos pacientes fueron tratados con varios esquemas de dosis. En general, la toxicidad observada fue similar a la reportada en los ensayos clínicos realizados en EE.UU. Existe una importante información de los ensayos japoneses en pacientes con ascitis o derrame pleural, quienes presentaron un aumento en el riesgo de neutropenia y diarrea. Se comunicó en pacientes japoneses, un síndrome pulmonar potencialmente con compromiso vital, que consistió en disnea, fiebre y una patente reticulonodular en la radiografía de tórax. La contribución del irinotecan en estos eventos es difícil de asegurar ya que estos pacientes tenían tumores pulmonares y en alguno de ellos la preexistencia de enfermedad pulmonar no maligna. Sin embargo, como resultado de estas observaciones, los ensayos clínicos en EE.UU. enrolaron pocos pacientes con compromiso de la función pulmonar, ascitis significativa o derrame pleural.

Experiencia post-comercialización

Los siguientes eventos fueron identificados durante la fase de farmacovigilancia. Se observaron eventos miocárdicos isquémicos durante la terapia con irinotecan. Se reportaron casos infrecuentes de colitis ulcerativa e isquémica. Estos se pueden complicar con ulceración, sangrado, íleo, obstrucción e infección, incluso tiflitis. Los pacientes que presentan un cuadro de íleo deben recibir tratamiento antibiótico rápidamente.

Se informaron casos de megacolon, perforación intestinal, pancreatitis sintomática y asintomática con elevación de las enzimas; reacciones de hipersensibilidad, en las que se incluyen anafilaxia severa o reacciones anafilactoideas.

Se reportaron episodios de hiponatremia la mayoría relacionadas con diarrea y vómitos.

Se advirtieron aumento en los niveles séricos de transaminasas (v. gr. ASAT y ALAT) en ausencia o progresión de metástasis hepáticas, aumento transitorio en la amilasa y ocasionalmente aumento transitorio en la lipasa.

Se observaron episodios de insuficiencia renal, incluso falla renal aguda, hipotensión o falla circulatoria, en pacientes que tuvieron episodios de deshidratación asociado con diarrea y/ o vómitos o sepsis.

Se informaron episodios de contracción muscular o calambres y parestesias. Se comunicó hipo.

Se reportaron episodios de disartria transitoria en pacientes tratados con irinotecan, los que en algunos casos, fue atribuido a síndrome colinérgico, el que se observa durante o poco tiempo después de la infusión.

### Posología y modo de administración:

Todas las dosis de IRINOGEN® se deben administrar en forma de infusión intravenosa, durante 90 minutos.

Terapia de combinación

Régimen de dosis

IRINOGEN® en combinación con 5-Fu y LV.

En todos los regímenes, primero se aplica la dosis de IRINOGEN®, seguidamente de LV y posteriormente 5-Fu.

Esquemas de combinación de dosis-agente y modificaciones de la dosis<sup>a</sup>

|                                                                                                  |                                                                |                                                                              |           |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| <b>Esquema 1</b><br>Ciclo de 6 semanas con bolo de 5-Fu/LV (el próximo ciclo comienza el día 43) | IRINOGEN®<br>LV<br>5-Fu                                        | 125 mg/m <sup>2</sup> IV en 90 minutos, día 1, 8, 15 y 22                    |           |           |
|                                                                                                  |                                                                | 20 mg/m <sup>2</sup> IV en bolo, día 1, 8, 15 y 22                           |           |           |
|                                                                                                  |                                                                | 500 mg/m <sup>2</sup> IV en bolo, día 1, 8, 15 y 22                          |           |           |
|                                                                                                  |                                                                | Dosis de inicio y modificación de la dosis <sup>a</sup> (mg/m <sup>2</sup> ) |           |           |
|                                                                                                  |                                                                | Dosis de inicio                                                              | Dosis - 1 | Dosis - 2 |
| <b>Esquema 2</b><br>Ciclo de 6 semanas con 5-Fu/LV en infusión (próximo ciclo comienza el día    | IRINOGEN®<br>LV<br>5-Fu (bolo)<br>5-Fu (infusión) <sup>b</sup> | 180 mg / m <sup>2</sup> IV en 90 minutos, día 1, 15 y 29                     |           |           |
|                                                                                                  |                                                                | 200 mg/m <sup>2</sup> IV en 2 horas, día 1, 2, 15, 16, 29 y 30               |           |           |
|                                                                                                  |                                                                | 400 mg/m <sup>2</sup> IV en bolo; día 1, 2, 15, 16, 29 y 30                  |           |           |
|                                                                                                  |                                                                | 600 mg/m <sup>2</sup> IV en 22 horas; día 1,2, 15, 16, 29 y 30               |           |           |
|                                                                                                  |                                                                | Dosis de inicio y modificación de la dosis (mg/m <sup>2</sup> )              |           |           |
|                                                                                                  |                                                                | Dosis de inicio                                                              | Dosis - 1 | Dosis - 2 |
|                                                                                                  |                                                                | 125                                                                          | 100       | 75        |
|                                                                                                  |                                                                | 20                                                                           | 20        | 20        |
|                                                                                                  |                                                                | 500                                                                          | 400       | 300       |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 43) | 180 | 150 | 120 |
|     | 200 | 200 | 200 |
|     | 400 | 320 | 240 |
|     | 600 | 480 | 360 |

<sup>a</sup> Pese a la disminución de la dosis a un nivel – 2 (20%) los pacientes pueden experimentar toxicidad. Si no presentan una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuar en forma indefinida, siempre que el paciente continúe experimentando algún beneficio clínico.

<sup>b</sup> La infusión continua luego de la administración del bolo.

No se recomienda la administración en aquellos pacientes con un valor de bilirrubina > 2 mg/dl, ya que no existe suficiente información sobre la dosis en estos pacientes. Se recomienda que los pacientes reciban en forma previa medicación antiemética. Se debe considerar la administración de atropina en aquellos pacientes que experimenten síntomas colinérgicos.

#### IRINOGEN® en combinación con Cetuximab

La dosis de cetuximab a administrar dependerá de la situación del paciente y el criterio médico. Normalmente, se usa la misma dosis de irinotecan que se administró en los últimos ciclos del régimen anterior que contenía irinotecan.

El irinotecan no se debe administrar antes de pasada una hora de haber concluido la infusión de cetuximab.

#### IRINOTECAN® en combinación con bevacizumab

La dosis de bevacizumab a administrar dependerá de la situación del paciente y el criterio médico. El bevacizumab se recomienda en combinación con el irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup>) / bolo de 5-Fu (500 mg/m<sup>2</sup>) / LV (20 mg/m<sup>2</sup>), administrado una vez a la semana durante 4 semanas, cada 6 semanas.

#### IRINOTECAN® en combinación con capecitabina

La dosis de capecitabina a administrar dependerá de la situación del paciente y el criterio médico. La capecitabina está recomendada en combinación con irinotecan en una dosis inicial de 1000 mg/m<sup>2</sup> por 2 semanas cada 3 semanas.

#### Modificación de la dosis

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para determinar la toxicidad antes de cada tratamiento.

La dosis de IRINOGEN® y 5-Fu deben ser modificadas de ser necesario para ajustar la dosis a la tolerancia del paciente.

Todas las modificaciones deben ser basadas en la peor toxicidad que precede al nuevo ciclo. Luego del primer tratamiento, los pacientes con diarrea activa deben volver a la situación previa a la terapia (motilidad intestinal), sin requerimiento de medicaciones antidiarreicas por lo menos durante las 24 horas previas a la próxima administración de quimioterapia.

Los nuevos ciclos de quimioterapia no deberán comenzar hasta que la toxicidad sea de grado 1 o menor, según criterios del Instituto Nacional de Cáncer (NCI). La terapia se puede retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se recupera, se debe considerar la discontinuación del tratamiento. De no presentarse episodios de toxicidad importantes, la terapia con ciclos

adicionales de irinotecan/ 5-Fu /LV puede continuar en forma indefinida mientras que los pacientes sigan experimentando un beneficio clínico.

Recomendación de la modificación de dosis de Irinotecan / 5-Fu / LV en regímenes de combinación.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Los pacientes deben recuperar la función intestinal previa sin necesidad de tomar anti<br>diarreicos por lo menos durante 24 horas antes de la próxima administración de<br>quimioterapia. No debe aplicarse un nuevo ciclo de quimioterapia hasta que el recuento<br>de granulocitos sea de por los menos $\geq 1.500/\text{mm}^3$ y el recuento de plaquetas sea de $\geq$<br>$100.000/\text{mm}^3$ y la diarrea relacionada al tratamiento este completamente resuelta. La<br>terapia debe retrasarse entre 1 a 2 semanas para permitir que se recuperen todas las<br>toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se recupera luego de dos<br>semanas, se debe tomar en consideración la discontinuación de la terapia. |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                    |
| Toxicidad NCI<br>Grado CTC <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Durante el ciclo de terapia                                                                                                                                                                                                                                 | Al comenzar los<br>subsiguientes ciclos de<br>terapia <sup>b</sup> |
| Sin toxicidad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Mantener el nivel de dosis                                                                                                                                                                                                                                  | Mantener el nivel de dosis                                         |
| <b>Neutropenia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                    |
| 1 (1500 a 1999/mm <sup>3</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Mantener el nivel de dosis                                                                                                                                                                                                                                  | Mantener el nivel de dosis                                         |
| 2 (1000 a 1499/mm <sup>3</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ↓ un nivel la dosis                                                                                                                                                                                                                                         | Mantener el nivel de dosis                                         |
| 3 (500 a 999/mm <sup>3</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Omitir la dosis hasta que<br>se resuelva $\leq$ grado 2, y<br>luego ↓ un nivel la dosis                                                                                                                                                                     | ↓ un nivel la dosis                                                |
| 4 (< 500/mm <sup>3</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Omitir la dosis hasta que se<br>resuelva $\leq$ grado 2, y luego<br>↓ dos niveles la dosis                                                                                                                                                                  | ↓ dos niveles la dosis                                             |
| Neutropenia febril                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Omitir la dosis hasta que se resuelva y luego ↓ dos niveles<br>la dosis                                                                                                                                                                                     |                                                                    |
| Otras toxicidades<br>hematológicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | La modificación de la dosis para leucopenia y<br>trombocitopenia durante el ciclo de quimioterapia y al inicio<br>del próximo ciclo de tratamiento, se basa en los criterios de<br>toxicidad del NCI y es la misma que se recomienda para la<br>neutropenia |                                                                    |
| <b>Diarrea</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                    |
| 1 (2/3 deposiciones/día ><br>pre tto <sup>c</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Retrasar la aplicación,<br>hasta que se recupere la<br>función basal, luego aplicar<br>la misma dosis.                                                                                                                                                      | Mantener el nivel de dosis                                         |
| 2 (4/6 deposiciones/día ><br>pre tto)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Omitir la dosis hasta que se<br>recupere la función basal y<br>luego ↓ un nivel la dosis                                                                                                                                                                    | Mantener el nivel de dosis                                         |
| 3 (7/9 deposiciones/día ><br>pre tto)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Omitir la dosis hasta que se<br>recupere la función basal y<br>luego ↓ un nivel la dosis                                                                                                                                                                    | ↓ un nivel la dosis                                                |
| 4 ( $\geq 10$ deposiciones/día ><br>pre tto)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Omitir la dosis hasta que se<br>recupere la función basal y                                                                                                                                                                                                 | ↓ dos niveles la dosis                                             |

|                                                       |                                                                                 |                                                              |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                       | luego ↓ dos niveles la dosis                                                    |                                                              |
| <b>Otras toxicidades no hematológicas<sup>d</sup></b> |                                                                                 |                                                              |
| <b>1</b>                                              | Mantener el nivel de dosis                                                      | Mantener el nivel de dosis                                   |
| <b>2</b>                                              | Omitir la dosis hasta que se resuelva ≤ grado 1, y luego ↓ un nivel la dosis    | Mantener el nivel de dosis                                   |
| <b>3</b>                                              | Omitir la dosis hasta que se resuelva ≤ grado 2, y luego ↓ un nivel la dosis    | ↓ un nivel la dosis                                          |
| <b>4</b>                                              | Omitir la dosis hasta que se resuelva ≤ grado 2, y luego ↓ dos niveles la dosis | ↓ dos niveles la dosis                                       |
|                                                       | Ante mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-Fu, no IRINOGEN®                    | Ante mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-Fu, no IRINOGEN® |

a Criterios de toxicidad comunes del NCI (versión 1.0).

b Relacionado con la dosis de inicio del ciclo anterior.

c Previo al tratamiento.

d Excluye: alopecia, anorexia y astenia.

Esquemas de dosis, como monoterapia.

IRINOGEN® debe administrarse por vía intravenosa en una infusión de 90 minutos, tanto para los esquemas de aplicación cada 3 semanas, como para los esquemas semanales. En la siguiente tabla figuran los regímenes de dosis.

Regímenes de monoterapia y modificaciones de la dosis

|                                               |                                                                                           |           |           |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| <b>Esquema semanal <sup>a</sup></b>           | 125 mg/m <sup>2</sup> IV durante 90 minutos, día 1, 8, 15, 22 con dos semanas de descanso |           |           |
|                                               | Dosis de inicio y modificaciones de la dosis <sup>c</sup> (mg/m <sup>2</sup> )            |           |           |
|                                               | Dosis de inicio                                                                           | Dosis - 1 | Dosis - 2 |
|                                               | 125                                                                                       | 100       | 75        |
| <b>Esquema cada tres semanas <sup>b</sup></b> | 350 mg/m <sup>2</sup> durante 90 minutos cada 3 semanas <sup>c</sup>                      |           |           |
|                                               | Dosis de inicio y modificaciones de la dosis (mg/m <sup>2</sup> )                         |           |           |
|                                               | Dosis de inicio                                                                           | Dosis - 1 | Dosis - 2 |
|                                               | 350                                                                                       | 300       | 250       |

a Las dosis siguientes pueden ajustarse entre 150 mg/m<sup>2</sup> y 50 mg/m<sup>2</sup> con disminuciones de 25 a 50 mg/m<sup>2</sup>, teniendo en cuenta la tolerancia del paciente.

b Las dosis siguientes pueden ajustarse hasta 200 mg/m<sup>2</sup> en disminuciones de 50 mg/m<sup>2</sup>, teniendo en cuenta la tolerancia del paciente.

c De no producirse toxicidad intolerable, los ciclos adicionales de terapia podrán continuar en forma indefinida, mientras que el paciente experimente un beneficio clínico.

Se debe considerar una disminución en la dosis de IRINOGEN® en pacientes que presenten cualquiera de las siguientes condiciones: edad mayor o igual a 65 años, antecedentes de radioterapia en región pélvica / abdominal, *performance status* de 2 o aumento en los valores de bilirrubina. No hay recomendaciones de la dosis en pacientes con valores de bilirrubina > 2 mg/dl, habida cuenta que no hay suficiente información.

Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes anti eméticos.

Se debe considerar la administración profiláctica o terapéutica de atropina en pacientes que experimenten síndrome colinérgico.

#### Modificación de la dosis

##### Modificación en los regímenes de monodroga

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para determinar la toxicidad, modificándose las dosis de IRINOGEN® según corresponda, de modo de adaptarlas a la tolerancia individual al tratamiento.

Todas las modificaciones deben basarse en la peor toxicidad precedente. El nuevo ciclo de tratamiento no debe empezar hasta que la toxicidad vuelva a un grado 1 o menor. La terapia puede ser retrasada entre 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de la toxicidad producida por el tratamiento. Si el paciente no se recupera, se debe considerar la discontinuación con la terapia. Si el paciente no desarrolla toxicidad intolerable, se debe considerar la aplicación de ciclos adicionales de irinotecan en forma indefinida, mientras que el paciente experimente beneficio clínico.

#### Modificaciones recomendadas de las dosis para los regímenes de monoterapia

| No debe comenzarse un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de granulocitos se recupere a valores $\geq 1500/\text{mm}^3$ , el recuento de plaquetas sea $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , y la diarrea relacionada con la terapia este completamente resuelta. La terapia debería retrasarse entre 1 y 2 semanas para permitir la completa recuperación de las toxicidades relacionadas con la terapia. Si el paciente no se recupera luego de dos semanas, se debería considerar la discontinuación del tratamiento con IRINOGEN®. |                                                 |                                                                                   |                                                                                                                                                              |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Peor toxicidad<br>Grados NCI <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Durante el ciclo de<br>tratamiento              |                                                                                   | Al comienzo del próximo ciclo de<br>tratamiento (luego de una adecuada<br>recuperación), comparado con la<br>dosis de comienzo del ciclo previo <sup>a</sup> |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Semanal                                         |                                                                                   | Semanal                                                                                                                                                      | Cada tres semanas              |
| <b>Sin toxicidad</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Mantener el nivel de<br>dosis                   | $\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta<br>una máxima dosis<br>de $150 \text{ mg/m}^2$ |                                                                                                                                                              | Mantener el nivel de<br>dosis  |
| <b>Neutropenia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                 |                                                                                   |                                                                                                                                                              |                                |
| 1 (1500 a 1999/ $\text{mm}^3$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Mantener el nivel de<br>dosis                   | Mantener el nivel de<br>dosis                                                     |                                                                                                                                                              | Mantener el nivel de<br>dosis  |
| 2 (1000 a 1499/ $\text{mm}^3$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$                  | Mantener el nivel de<br>dosis                                                     |                                                                                                                                                              | Mantener el nivel de<br>dosis  |
| 3 (500 a 999/ $\text{mm}^3$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Omitir la dosis hasta<br>la resolución a $\leq$ | $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$                                                    |                                                                                                                                                              | $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ |

|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                               |                               |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 999/mm <sup>3</sup> )                                  | grado 2, entonces ↓<br>25 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                           |                               |                               |
| 4 (< 500/mm <sup>3</sup> )                             | Omitir la dosis hasta<br>la resolución a ≤<br>grado 2, entonces ↓<br>50 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                             | ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>        | ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>        |
| Neutropenia febril                                     | Omitir la dosis hasta<br>la resolución,<br>entonces ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                            | ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>        | ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>        |
| Otras toxicidades<br>hematológicas                     | La modificación de la dosis por leucopenia, trombocitopenia y anemia durante el ciclo de la terapia o antes del comienzo del subsiguiente ciclo de terapia se basa en los criterios de toxicidad del NCI y son las mismas recomendaciones que se toman en cuenta para la neutropenia. |                               |                               |
| <b>Diarrea</b>                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                               |                               |
| 1 (2/3<br>deposiciones/día<br>> pre tto <sup>c</sup> ) | Mantener el nivel de<br>dosis                                                                                                                                                                                                                                                         | Mantener el nivel de<br>dosis | Mantener el nivel de<br>dosis |
| 2 (4/6<br>deposiciones/día<br>> pre tto)               | ↓ 25 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                | Mantener el nivel de<br>dosis | Mantener el nivel de<br>dosis |
| 3 (7/9<br>deposiciones/día<br>> pre tto)               | Omitir la dosis hasta<br>la resolución a ≤<br>grado 2, entonces ↓<br>25 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                             | ↓ 25 mg/m <sup>2</sup>        | ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>        |
| 4 (≥10<br>deposiciones/día<br>> pre tto)               | Omitir la dosis hasta<br>la resolución a ≤<br>grado 2, entonces ↓<br>50 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                             | ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>        | ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>        |
| <b>Otras toxicidades no hematológicas <sup>d</sup></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                               |                               |
| 1                                                      | Mantener el nivel de<br>dosis                                                                                                                                                                                                                                                         | Mantener el nivel de<br>dosis | Mantener el nivel de<br>dosis |
| 2                                                      | ↓ 25 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                | ↓ 25 mg/m <sup>2</sup>        | ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>        |
| 3                                                      | Omitir la dosis hasta<br>la resolución hasta ≤<br>2, entonces ↓ 25<br>mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                               | ↓ 25 mg/m <sup>2</sup>        | ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>        |
| 4                                                      | Omitir la dosis hasta<br>la resolución hasta ≤<br>2, entonces ↓ 50<br>mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                               | ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>        | ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>        |

<sup>a</sup> Todas las modificaciones de la dosis se basan en la peor toxicidad anterior.

<sup>b</sup> Instituto Nacional del Cáncer. Criterios de toxicidad comunes.

<sup>c</sup> Previo al tratamiento.

<sup>d</sup> Excluidas alopecia, anorexia y astenia.

## Dosis en pacientes con disminución de la actividad de la UGT1A1

Se debe considerar por lo menos la disminución de un nivel en aquellos pacientes que presenten el alelo UGT1A1\*28 homocigota, cuando se administre irinotecan como monodroga o en esquemas de combinación. Sin embargo, no se conoce la disminución de la dosis precisa y las subsiguientes modificaciones en la dosis deben considerarse sobre la base de la tolerancia individual de cada paciente a la terapia.

## Precauciones en la preparación y administración

Como ocurre con otras drogas oncológicas, se debe tener cuidado en el manejo y preparación de las soluciones para la infusión de IRINOGEN®.

Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de IRINOGEN® entra en contacto con la piel, se debe lavar inmediatamente el área con abundante agua y jabón. Si IRINOGEN® entra en contacto con las membranas mucosas, se debe lavar con abundante cantidad de agua.

## Preparación de la solución para infusión

Se debe revisar el contenido del frasco para detectar la presencia de partículas y repetir esta observación cuando el producto se extraiga del frasco hacia la jeringa.

La solución inyectable de IRINOGEN® 20 mg/ml, se debe utilizar solo una vez y cualquier porción no utilizada debe descartarse.

La solución inyectable de IRINOGEN® debe ser diluida antes de la infusión, preferentemente en una solución de Dextrosa inyectable al 5 %, o en una solución al 0,9% de cloruro de sodio inyectable, para obtener una concentración final entre 0,12 a 2,8 mg/ml.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento son responsabilidad de la persona que lo vaya a usar y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2- 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas

Se debe evitar que el IRINOGEN® y sus mezclas se congelen, ya que esto puede favorecer la precipitación de la droga. La dilución debe realizarse bajo estrictas condiciones de asepsia (por ejemplo, cámara de flujo laminar).

No se deben agregar otras drogas a la infusión. Las drogas para administración parenteral deben ser inspeccionadas en forma visual para observar la presencia de partículas o decoloración, antes de su administración, siempre y cuando lo permita la solución y el recipiente.

## Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

### Interacciones medicamentosas

#### 5 – fluorouracilo y leucovorina

En un estudio en fase 1, realizado sobre 26 pacientes con tumores sólidos que se trataron con irinotecan, 5-Fu y LV la disposición del irinotecan no se modificó en forma substancial cuando se administraron las drogas en forma concurrente.

Aunque la  $C_{max}$  y el  $ABC_{0-24}$  del SN-38, disminuyeron (14% y 8%, respectivamente), cuando el irinotecan se administró primero, seguido de 5-Fu y LV, comparado con la administración de irinotecan como monodroga, la secuencia de administración es la que se utilizó en ensayos clínicos y es la recomendada en la práctica clínica. No se han realizado estudios, *in vitro* o *in vivo*, para evaluar la influencia del irinotecan sobre la disposición de 5-Fu y LV.

### Anticonvulsivantes

La exposición de irinotecan y SN-38 disminuye en forma substancial en pacientes adultos y pediátricos, cuando reciben en forma concomitante inductores de la enzima CYP3A4 (por ejemplo: fenitoína, fenobarbital o carbamazepina). No está definida la dosis en este tipo de pacientes. También son inductores de la CYP3A4 la rifampicina y rifabutina. En aquellos pacientes que requieran terapia anticonvulsivante, se debe tomar en consideración la sustitución por anticomiciales que no induzcan al sistema enzimático por lo menos dos semanas antes del inicio de la terapia con irinotecan.

#### Dexametasona

No parece alterar los parámetros farmacocinéticos de irinotecan.

#### Hierba de San Juan

La hierba de San Juan es un inductor de la CYP3A4. La exposición al SN-38 está disminuida en los pacientes que reciben en forma concomitante la hierba de San Juan. Esta debe ser discontinuada por lo menos dos semanas antes del inicio de la terapia con irinotecan. La hierba de San Juan está contraindicada durante el tratamiento con irinotecan.

#### Ketoconazol

Esta droga es un fuerte inhibidor de la CYP3A4. Los pacientes que reciben en forma concomitante ambas drogas, tienen un riesgo de mayor exposición al irinotecan y al SN-38. Se debe discontinuar el ketoconazol, por lo menos una semana antes del inicio de la terapia con irinotecan. El ketoconazol está contraindicado durante el tratamiento con irinotecan.

#### Agentes bloqueantes neuromusculares

No se puede descartar la interacción entre el irinotecan y estos agentes, dado que el irinotecan posee actividad anticolinesterasa, que puede prolongar el bloqueo neuromuscular del suxametonio y puede antagonizar el bloqueo neuromuscular de las drogas no despolarizantes.

#### Atazanavir (sulfato)

La coadministración del atazanavir (inhibidor de la CYP3A4 y UGT1A1) puede aumentar la exposición sistémica del SN-38.

#### Agentes antineoplásicos

Es posible que los efectos adversos de irinotecan, como mielosupresión y diarrea, puedan exacerbarse con la utilización de otros agentes antineoplásicos, que tienen similares efectos adversos.

Los pacientes con antecedentes de radioterapia en región pélvica / abdominal tienen un aumento en el riesgo de mielosupresión severa luego de la administración de irinotecan. No se recomienda la administración conjunta de radioterapia con irinotecan ya que esta combinación no está suficientemente estudiada.

#### Dexametasona

Se reportó linfocitopenia en pacientes que recibieron irinotecan y es posible que la administración de dexametasona, como profilaxis antiemética, pueda aumentar la probabilidad de este efecto. Sin embargo, no se observaron infecciones oportunistas serias, como tampoco complicaciones específicamente relacionadas con la linfopenia. .

Se comunicó hiperglucemia en pacientes que recibieron irinotecan. Usualmente, esta complicación se observó en pacientes con historia de diabetes mellitus o antecedentes de intolerancia a la glucosa, previo a la administración de irinotecan. También, es probable, que la administración de dexametasona en los esquemas de profilaxis antiemética, contribuya a la hiperglucemia en estos pacientes.

## Proclorperazina

La incidencia de acatisia en los ensayos clínicos, con la aplicación de la droga en forma semanal, fue mayor cuando los pacientes recibieron en forma concurrente irinotecan más proclorperazina (8,5%, 4/47 pacientes) que cuando ambas drogas fueron administradas en forma separada (1,3%, 1/80 pacientes).

Sin embargo, el 8,5% de incidencia de acatisia, está dentro del rango que se reportó cuando la proclorperazina se administró como premedicación con otras quimioterapias.

## Laxantes

Es de esperar que el uso de laxantes durante el tratamiento con irinotecan pueda empeorar la incidencia o severidad de la diarrea, pero esto no ha sido estudiado.

## Diuréticos

En vista del riesgo potencial de deshidratación secundaria seguida a vómitos y/o diarrea inducidos por el irinotecan, el médico tratante puede elegir si suspender los diuréticos durante el tratamiento con irinotecan, o restringir el uso mientras el paciente este con vómitos o diarrea.

## Interacciones con los análisis de laboratorio

No se conocen interacciones entre el irinotecan y los resultados de los análisis de laboratorio.

## Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones en la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis a largo plazo. Sin embargo, se administraron dosis de irinotecan a las ratas dosis de 2 o 25 mg/kg en forma intravenosa, una vez por semana, durante 13 semanas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo una  $C_{max}$  y ABC de irinotecan cerca de 7,0 veces y 1,3 veces, los respectivos valores que la administración a pacientes con una dosis semanal de 125 mg/m<sup>2</sup>). Se permitió que los animales se recuperaran a la semana 91. Bajo esas condiciones, se observó una tendencia lineal, significativa, entre la dosis y la aparición de pólipos endometriales en el cuerno uterino y sarcomas del estroma. Ni el irinotecan ni el SN-38 fueron mutagénicos en el ensayos de Ames (*in vitro*). Irinotecan fue clastogénico, tanto *in vitro* (aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino) e *in vivo* (test del micronúcleo en ratones). No se observaron efectos adversos importantes sobre la fertilidad y la actividad reproductiva luego de la administración intravenosa de dosis superiores a 6 mg/kg/día en ratas y conejos. Sin embargo, se observó una atrofia de los órganos reproductivos de los machos luego de múltiples dosis de irinotecan en roedores – 20 mg/kg – (en estudios separados esta dosis produjo una  $C_{max}$  y ABC de cerca de 5 y 1 vez, respectivamente, los que corresponde a valores en humanos con un esquema de 125 mg/m<sup>2</sup> semanal) y en perros con una dosis de 0,4 mg/kg (es estudios separados produjo una  $C_{max}$  y ABC de irinotecan de 1/2 y 1/15 veces, respectivamente, los valores correspondientes a pacientes con una administración semanal de 125 mg/m<sup>2</sup>).

## Uso en Embarazo y lactancia:

### Embarazo: Categoría D

El irinotecan puede causar daño fetal cuando se lo administra a la mujer embarazada. Luego de la administración intravenosa, el <sup>14</sup>C – irinotecan cruza la barrera placentaria en ratas. La dosis administrada fue de 10 mg/kg (que produce una  $C_{max}$  y un ABC de 3 y 0,5 veces, respectivamente, los valores correspondientes a una administración de 125 mg/m<sup>2</sup>). La administración de 6 mg/kg/día, intravenosa, a ratas (que producen una  $C_{max}$  y ABC, entre 2 a 0,2 veces respectivamente, los valores correspondientes a 125 mg/m<sup>2</sup>) y en conejos (cerca de un medio la dosis humana recomendada sobre la base de mg/m<sup>2</sup>), durante el periodo de organogénesis, es embriotóxica, caracterizándose por el aumento de las pérdidas pos implante y la disminución del número de fetos vivos). Irinotecan fue

teratogénico en ratas, con dosis mayores de 1,2 mg/kg/día (que produjo una  $C_{max}$  y ABC cercana a 2/3 y 1/40, respectivamente, los valores correspondientes a pacientes que recibieron una dosis de 125 mg/m<sup>2</sup>). En conejos, una dosis de 6 mg/kg/día (cerca de la mitad de la dosis recomendada en humanos, sobre la base de una dosis semanal expresada en mg/m<sup>2</sup>). Los efectos teratogénicos fueron una variedad de anormalidades externas, viscerales y esqueléticas. Cuando el irinotecan fue administrado a ratas por el periodo de la organogénesis, con una dosis de 6 mg/kg/día, provocó una disminución en la habilidad de aprender y una disminución del peso de las hembras al nacer. No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si la droga se utiliza durante el embarazo o la mujer se embaraza mientras está recibiendo la droga, se debe avisar a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto. Se debe comunicar a la mujer que evite el embarazo mientras esté en tratamiento con IRINOGEN®.

#### Lactancia

Luego de la administración intravenosa de irinotecan radiomarcado, se pudo medir radioactividad en la leche de la rata, dentro de los cinco minutos posteriores a la aplicación y tuvo una concentración hasta 65 veces mayor que la concentración plasmática a las cuatro horas. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por leche humana y por el potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se debe recomendar la suspensión de la lactancia mientras la madre este recibiendo tratamiento con IRINOGEN®.

#### Pediatría

No se estableció la efectividad del irinotecan en pacientes pediátricos. Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos, de una sola rama. En un ensayo clínico se incluyeron 170 niños con tumores sólidos refractarios (fase II), con una dosis de irinotecan de 50 mg/m<sup>2</sup> que fue infundido en 5 días consecutivos, cada tres semanas. Se reportó neutropenia grado 3 – 4 en 54 pacientes (31,8%), neutropenia febril en 15 pacientes (8,8%) y diarrea grado 3 – 4 en 35 pacientes (20,6%). Este perfil de toxicidad fue comparable al observado en adultos.

En otro ensayo de investigación en fase II, 21 niños con antecedentes de rhabdomyosarcoma previamente tratados, recibieron 20 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan durante cinco días consecutivos, en la semana 0, 1, 3 y 4. Esta terapia fue seguida por un tratamiento multimodal. La fase de reclutamiento con irinotecan como monoterapia fue suspendida debido a la alta tasa (28,6%) de progresión de la enfermedad y muertes precoces (14%). El perfil de eventos adversos fue diferente al observado en adultos, siendo los más significativos los eventos adversos grado 3 o 4 como deshidratación que se informó en 6 pacientes (28,6%) asociada a hipocalcemia severa en 5 pacientes (23,8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%). Además, se reportó infección grado 3 – 4 en 5 pacientes (23,8%) (en todos los cursos de terapia e independientemente de la relación causal)

Los parámetros farmacocinéticos del irinotecan y SN-38 fueron determinados en 2 ensayos con tumores sólidos pediátricos con una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> (infusión de 60 minutos, n = 48) y 125 mg/m<sup>2</sup> (90 minutos de infusión, n = 6). El aclaramiento del irinotecan (media  $\pm$  SD) fue de  $17,3 \pm 6,7$  l/h/m<sup>2</sup> para la dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> y de  $16,2 \pm 4,6$  l/h/m<sup>2</sup> para la dosis de 125 mg/m<sup>2</sup>, resultados comparables a los observados en los adultos. El ABC de SN-38 con la dosis normatizada fue comparable entre adultos y niños. Se observó una mínima acumulación de irinotecan y SN-38 en niños con regímenes de aplicación diaria (durante 5 días, cada 3 semanas o durante 5 días durante 2 semanas cada 3 semanas).

#### Geriatría

Los pacientes mayores de 65 años deben ser estrechamente monitoreados porque tienen un riesgo mayor de diarrea temprana y tardía. La dosis de inicio de IRINOGEN® en pacientes de 70 o más años (en esquemas de aplicación cada tres semanas) debe ser de 300 mg/m<sup>2</sup>.

#### Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

### **Sobredosis:**

Durante ensayos en fase I, se administraron dosis únicas de 345 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan a pacientes con diagnóstico de distintos tipos de cáncer. En otros ensayos esta dosis fue de 750 mg/m<sup>2</sup>. Los eventos adversos reportados en estos pacientes fueron similares a aquellos que fueron reportados con las dosis y esquemas recomendados. Existen reportes de sobredosis con esquemas que fueron aproximadamente el doble de la dosis terapéutica que, en ocasiones, fue fatal. Las reacciones adversas más significativas fueron: neutropenia severa y diarrea severa. No se conoce un antídoto para la sobredosis con irinotecan. Se deben instituir los máximos cuidados de soporte para prevenir la deshidratación secundaria a la diarrea y para tratar las complicaciones infecciosas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: L01XX19 Otros agentes antineoplásicos\_

El irinotecan es un derivado de la camptotecina, quien interactúa específicamente con la enzima topoisomerasa I, produciendo la torsión de la cadena del ADN, induciendo de esta manera la ruptura irreversible de las cadenas simples. El irinotecan y su metabolito activo, el SN-38, se unen al complejo topoisomerasa I-ADN y previenen la reunión de este con las cadenas. Las actuales investigaciones sugieren que la citotoxicidad del irinotecan se debe al daño sobre la doble cadena del ADN, situación que se produce durante la síntesis de ADN, cuando las enzimas involucradas en la replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN y el irinotecan o SN-38. Las células de los mamíferos no pueden reparar, en forma eficiente, estas rupturas en la doble cadena.

El irinotecan sirve como un precursor soluble en agua del metabolito lipofílico, SN-38. Este último se genera a partir del irinotecan por la acción de la carboxilesterasa, que provoca una ruptura del puente carbamato entre la molécula de camptotecina y la cadena dipiperidino. El metabolito SN-38 es, aproximadamente, 1000 veces más potente que el irinotecan como inhibidor de la topoisomerasa I purificada, a partir de líneas celulares de humanos y roedores. Ambos, irinotecan y SN-38 existen en una forma activa, como lactona, y una forma inactiva, como anión hidroxilado. Existe un equilibrio pH-dependiente entre ambas formas, de manera tal que un pH ácido favorece la formación de la lactona, mientras que los pH más básicos promueven la formación de la forma aniónica.

La administración de irinotecan da como resultado una actividad antitumoral, en tumores trasplantados en ratones y en xenografía de carcinomas humanos, de varios tipos histológicos.

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

Luego de la infusión intravenosa de irinotecan en humanos, la concentración plasmática disminuye de una manera exponencial, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 6 a 12 horas. La vida media de eliminación terminal del metabolito activo SN-38 es aproximadamente de 10 a 20 horas. La vida media de las lactonas (formas activas), tanto del irinotecan como del SN-38 fueron similares a aquellas de irinotecan y SN-38 total, ya que la lactona y la forma hidroxilado están en equilibrio. Luego de la infusión de la dosis recomendada de irinotecan (50 a 350 mg/m<sup>2</sup>), el ABC de irinotecan aumenta en forma lineal con la dosis, mientras que el ABC del SN-38 aumenta en forma menos proporcional con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 se alcanzan generalmente dentro de una hora luego de finalizada la infusión de 90 minutos con irinotecan.

En la siguiente tabla se pueden observar los parámetros farmacocinéticos del irinotecan y el SN-38 luego de una infusión de 90 minutos, con dosis entre 125 y 340 mg/m<sup>2</sup>.

**Parámetros farmacocinéticos de irinotecan y SN-38, en pacientes con tumores sólidos (X±SD)**

| <b>Dosis<br/>(mg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Irinotecan</b>                  |                                         |                                |                                            |                                   | <b>SN - 38</b>                     |                                         |                                |
|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
|                                     | <b>C<sub>max</sub><br/>(ng/ml)</b> | <b>ABC<sub>0-24</sub><br/>(ng.h/ml)</b> | <b>t<sub>1/2</sub><br/>(h)</b> | <b>V<sub>z</sub><br/>(l/m<sup>2</sup>)</b> | <b>CL<br/>(l/h/m<sup>2</sup>)</b> | <b>C<sub>max</sub><br/>(ng/ml)</b> | <b>ABC<sub>0-24</sub><br/>(ng.h/ml)</b> | <b>t<sub>1/2</sub><br/>(h)</b> |
| <b>125<br/>(n = 64)</b>             | 1660<br>±797                       | 10200<br>±3270                          | 5,8 <sup>a</sup><br>±0,7       | 110<br>±48,5                               | 13,3<br>±6,01                     | 26,3<br>±11,9                      | 229<br>±108                             | 10,4 <sup>a</sup><br>±3,1      |
| <b>340<br/>(n = 6)</b>              | 3.392<br>±874                      | 20.604<br>±6,027                        | 11,7 <sup>b</sup><br>±1,0      | 234<br>±69,6                               | 13,9<br>±4,0                      | 56,0<br>±28,2                      | 474<br>±245                             | 21,0 <sup>b</sup><br>±4,3      |

C<sub>max</sub> – concentración plasmática máxima

ABC<sub>0-24</sub> – área bajo la curva (concentración – tiempo). 0 a 24 horas luego de la finalización de una infusión de 90 minutos.

t<sub>1/2</sub> – vida media de eliminación terminal

V<sub>z</sub> – volumen de distribución de la fase final de eliminación

CL – Aclaramiento sistémico total

<sup>a</sup> Muestras de plasma recolectadas 24 horas después de la finalización de la infusión de 90 minutos.

<sup>b</sup> Muestras de plasma recolectadas 48 horas luego de la finalización de los 90 minutos de infusión. Habida cuenta del mayor periodo de recolección, estos valores proporcionan datos más exactos de la vida media de eliminación terminal del irinotecan y del SN-38.

El irinotecan presenta una moderada unión a proteínas plasmáticas (entre 30% y 68%), mientras que el SN-38 tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (aproximadamente el 95%). La principal proteína a la cual se une ambos, es la albúmina.

**Metabolismo y eliminación**

La conversión del irinotecan a su metabolito activo, SN-38, está mediada por la acción enzimática de carboxilesterasas, ocurriendo principalmente en el hígado. El SN-38 es conjugado a su metabolito glucurónido por medio de la enzima UDP-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1). La actividad de la UGT1A1 está disminuida en individuos con polimorfismos genéticos que resultan en una disminución de la actividad enzimática, como ser el polimorfismo UGT1A1\*28. Aproximadamente el 10% de la población de Norteamérica es homocigota para el alelo UGT1A1 \*28 (también conocido como genotipo UGT1A1 7/7).

Los estudios *in vitro* indicaron que el irinotecan, el SN-38 y otros metabolitos (ácido carboxílico aminopentano), no inhiben al complejo citocromo P-450.

En un estudio prospectivo, donde el irinotecan fue administrado como agente único (350 mg/m<sup>2</sup>), cada tres semanas, los pacientes con el genotipo UGT1A1 7/7, tuvieron una mayor exposición al SN-38 con respecto a los pacientes con la variedad salvaje del alelo UGT1A1 (genotipo UGT1A1 6/6).

En ensayos citotóxicos *in vitro* el glucurónido de SN-38 tuvo entre 1/50 a 1/100 de la actividad del SN-38. No se conoce del todo la disposición del irinotecan en humanos. La excreción urinaria de irinotecan fue del 11 al 20%, la del SN-38 menor al 1% y la del glucurónido del SN-38 fue del 3%.

La excreción biliar y urinaria del irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y el glucurónido de SN-38) en un periodo de 48 horas luego de la administración de irinotecan, en dos pacientes, varió entre el 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) y el 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

**Geriátrica:** Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos en 183 pacientes en forma prospectiva, administrando irinotecan en un esquema semanal con el fin de investigar el efecto de la edad sobre la toxicidad del mismo. Los resultados de este ensayo indicaron que no hay diferencias significativas en la farmacocinética del irinotecan, el SN-38 y el glucurónido de SN-38 en pacientes menores de 65 años comparados con los pacientes con 65 años de edad o mayores. En otro estudio, con 162 pacientes, se observaron diferencias estadísticamente significativas, aunque en un pequeño número de pacientes (menos del 18%), en los parámetros farmacocinéticos del irinotecan en pacientes menores de 65 años comparados con pacientes con 65 años de edad o mayores. Aunque, la dosis normalizada del ABC<sub>0-24</sub> para SN-38 en pacientes con 65 años de edad o más, fue un 11% mayor que en pacientes menores de 65 años, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se recomienda la modificación de dosis en pacientes geriátricos que reciban un esquema semanal de irinotecan.

**Sexo:** Los parámetros farmacocinéticos de irinotecan no parecen ser influenciados por el sexo.

**Insuficiencia hepática:** El aclaramiento de irinotecan está disminuido en pacientes con disfunción hepática, mientras que la exposición del metabolito activo, SN-38 se encuentra aumentado en relación a la observada en pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro de la función hepática, el que se cuantifica con el aumento en la bilirrubina total y las transaminasas. Sin embargo, la tolerabilidad del irinotecan en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina > de 2 mg/dl) no fue estudiada suficientemente, por lo que no pueden hacerse recomendaciones de dosis ante este tipo de situación.

**Insuficiencia renal:** No se evaluó la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del irinotecan. Aun así, se debe tener precaución en pacientes con deterioro de la función renal. No se recomienda el uso de irinotecan en pacientes en diálisis.

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

Métodos de descarte de residuos y producto vencido: descartar por incineración en cumplimiento con las regulaciones locales y/o internacionales.

Manipulación y precauciones de almacenamiento: mantener en buenas condiciones de limpieza para evitar acumulación de polvo. Cuando se almacena a temperatura ambiente en un lugar cerrado el compuesto es estable hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase del producto.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 octubre de 2018.