



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Irinotecan
Fecha del Documento: Junio 04 de 2014
Fecha de la última revisión: Abril 30 de 2012
Fecha de la última revisión de Farmacovigilancia: Octubre 26, 2009
Fecha Efectiva: Junio 04 de 2014
13.0

1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO

CAMPTOSAR®.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Clorhidrato de irinotecan.

Cada mililitro (mL) de solución estéril, contiene 20 mg de clorhidrato de irinotecan (con base en la sal trihidratada).

3. FORMA FARMACÉUTICA

La solución inyectable estéril de irinotecan es una solución acuosa de color amarillo pálido, transparente, que requiere dilución para su administración intravenosa.

4. DETALLES CLÍNICOS

Indicaciones Terapéuticas

- Tratamiento de segunda línea en cáncer de colon o recto en pacientes cuya enfermedad haya reiniciado o progresado luego de la quimioterapia previa basada en 5 -fluorouracilo. Por lo tanto la población para la cual se indica Camptosar es aquella que no responde al tratamiento antes citado .
- Tratamiento de primera línea en el cáncer colo-rectal metastásico, en terapia combinada con **5-FU** y Leucovorina.

Útil en el tratamiento de:

- Cáncer de células no-pequeñas del pulmón
- Cáncer del cuello uterino
- Cáncer ovárico
- Cáncer gástrico inoperable o recurrente
- Cáncer de esófago
- Cáncer de seno inoperable o recurrente

- Carcinoma de células escamosas de la piel
- Melanoma maligno
- Linfoma maligno
- Cáncer de páncreas
- Glioma

Manejo por oncólogos.

4.1 Posología y Método de Administración

Todas las dosis de Irinotecan se deben administrar como una infusión intravenosa, durante 30 a 90 minutos.

Regímenes de Dosificación como Agente Único

Los regímenes de dosis única se han estudiado extensamente para el cáncer colorrectal metastático. Estos regímenes se pueden usar en el tratamiento de pacientes con otros cánceres indicados (Ver la sección **4.1 Indicaciones terapéuticas**).

Dosis Inicial

Régimen de Dosificación Semanal. La dosis inicial recomendada de Irinotecan como agente único, es 125 mg/m^2 . Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 100 mg/m^2), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: Radioterapia extensiva previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6-semanas, comprendiendo un tratamiento semanal durante 4 semanas, seguido por un descanso de 2 semanas.

Régimen de Dosificación Una Vez-Cada-2-Semanas. La dosis inicial usualmente recomendada de Irinotecan, es 250 mg/m^2 cada 2 semanas, por infusión intravenosa. Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 200 mg/m^2), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico.

Régimen de Dosificación Una Vez-Cada-3-Semanas. La dosis inicial usualmente recomendada de Irinotecan para el régimen de dosificación una vez-cada-3-semanas, es 350 mg/m^2 . Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 300 mg/m^2), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensiva previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico.

Poblaciones Especiales

Pacientes con la Función Hepática Deteriorada

En los pacientes con disfunción hepática, se recomiendan las siguientes dosis iniciales:

Tabla 1. Dosis Iniciales en Pacientes con Disfunción Hepática: Regimen Semanal como Agente Único .

Concentración de Bilirrubina Sérica Total	Concentración de ALT/AST Sérica	Dosis Inicial, mg/m ²
1,5-3,0 x LSNI	≤5,0 x LSNI	60
3,1-5,0 x LSNI	≤5,0 x LSNI	50
<1,5 x LSNI	5,1-20,0 x LSNI	60
1,5-5,0 x LSNI	5,1-20,0 x LSNI	40

Tabla 2. Dosis Iniciales en Pacientes con Disfunción Hepática: Regimen Una Vez-Cada-3-Semanas como Agente Único [93]

Concentración de Bilirrubina Sérica Total	Dosis Inicial, mg/m ²
1,5-3,0 x LSNI	200
>3,0 x LSNI	No se recomienda ^a

^a La seguridad y la farmacocinética del irinotecan administrado una vez-cada-3-semanas, no se han definido en pacientes con bilirrubina >3,0 x límite superior normal institucional (LSNI) y este régimen no se puede recomendar para esos pacientes.

Pacientes con la Función Renal Deteriorada

No se han efectuado estudios en esta población (Ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en Poblaciones Especiales**). Por lo tanto, se debe tomar precauciones en pacientes con función renal deteriorada. No se recomienda el uso del irinotecan en pacientes en diálisis.

Regímenes de Dosificación como Agente de Combinación

Dosis Inicial

Irinotecan en Combinación con 5-Fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina en un regimen de cada 2 semanas. El uso del Irinotecan en combinación con 5-FU y leucovorina, se recomienda en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Para todos los regímenes, la dosis de leucovorina se debe administrar inmediatamente después de irinotecan y 5-FU se deberá administrar inmediatamente después de recibida la leucovorina. Los regímenes actualmente recomendados son los siguientes:

Régimen 1 (Ciclo de 6 semanas con bolo de 5-FU/LV): Las dosis iniciales recomendadas son 125 mg/m² de Irinotecan, 500 mg/m² de 5-FU en bolo y 20 mg/m² de leucovorina en bolo .

Régimen 2 (Ciclo de 6 semanas con infusión de 5-FU/LV): La dosis de inicio recomendada es 180 mg/m² de irinotecan, 400 mg/m² de 5-FU en bolo, 600 mg/m² de 5-FU en infusión y 200 mg/m² de leucovorina

Se pueden considerar dosis iniciales menores de Irinotecan (por ej., 100 mg/m²) y 5-FU (por ej., 400 mg/m²) para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, status de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6-semanas, comprendiendo tratamiento durante 4-semanas, seguidos por un descanso de 2-semanas.

Irinotecan en Combinación con Cisplatino. El irinotecan ha sido estudiado en combinación con cisplatino, para el cáncer pulmonar de célula no-pequeña y de célula pequeña, cáncer cervical, cáncer gástrico y cáncer esofágico. Este régimen se puede usar en pacientes con otros cánceres indicados, excepto para el cáncer colorrectal (Ver la sección **4.1 Indicaciones terapéuticas**).

La dosis inicial recomendada es 65 mg/m² de Irinotecan y 30 mg/m² de cisplatino . Se puede considerar una dosis menor de Irinotecan (ej., 50 mg/m²) para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensiva previa, status de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6-semanas, comprendiendo tratamiento durante 4-semanas, seguidos por un descanso de 2-semanas.

Irinotecan en combinación con Cetuximab. Para la posología y el método de administración dirigirse a la información completa de prescripción acerca del Cetuximab. Normalmente, se usa la misma dosis de Irinotecan que se venía administrando en los últimos ciclos del régimen previo conteniendo Irinotecan. Irinotecan no debe ser administrado antes de una hora luego de la finalización de la infusión de Cetuximab .

Irinotecan en combinación con Bevacizumab. Para la posología y el método de administración referirse a la información completa de prescripción para Bevacizumab. Bevacizumab está recomendado en combinación con Irinotecan (125mg/m²) / bolo de 5-FU (500mg/m²)/ Ácido Folínico (20 mg/ m²), administrándolo una vez a la semana durante 4 semanas cada 6 semanas .

Irinotecan en Combinación con Capecitabina. Para la posología y el método de administración, ver la sección 5.1 y la información para prescribir de capecitabina. Capecitabina está recomendada en combinación con irinotecan a una dosis inicial de 1000 mg/m² durante 2 semanas cada 3 semanas .

Duración del Tratamiento

Para ambos regímenes, de agente único y de combinación de agentes, el tratamiento con ciclos adicionales de Irinotecan se puede continuar indefinidamente en los pacientes que logren una respuesta tumoral o en aquellos cuyo cáncer permanezca estable. Los pacientes se deben monitorear cuidadosamente para determinar toxicidad y se les debe suspender la terapia si se produce una toxicidad inaceptable, que no responda a la modificación de la dosis y a la atención médica de soporte rutinaria.

Recomendaciones para las Modificaciones de las Dosis

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo de terapia subsiguiente, para los regímenes de agente único, están descritas en la Tabla 3 . Estas recomendaciones están basadas en las toxicidades observadas más comúnmente con la administración del irinotecan. Para las modificaciones al inicio de un ciclo de terapia subsiguiente, la dosis del Irinotecan se debe disminuir con relación a la dosis inicial del ciclo anterior.

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo de terapia subsiguiente, para el Irinotecan, 5-FU y leucovorina, están descritas en la Tabla 4 .

Las modificaciones de las dosis recomendadas del Irinotecan y el cisplatino al inicio de cada ciclo de terapia están descritas en la Tabla 5, mientras que las modificaciones recomendadas para las dosis durante un ciclo de terapia, están descritas en la Tabla 6 .

Las recomendaciones acerca de las modificaciones de las dosis de Cetuximab, cuando se administra en combinación con Irinotecan, se deben realizar según la información completa de prescripción para Cetuximab .

Dirigirse al manual de prescripción de Bevacizumab para las modificaciones de dosis de este medicamento cuando es administrado en combinación con Irinotecan/5FU/AF.

Combinado con capecitabina en pacientes de 65 años o más de edad, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² dos veces al día tal como se establece en la información para prescribir completa de capecitabina . Ver también las recomendaciones para modificaciones de la dosis en regímenes de combinación que se suministran en la información para prescribir completa de capecitabina.

Todas las modificaciones de las dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente. No se debe comenzar un nuevo ciclo de terapia, hasta que la toxicidad

se haya recuperado hasta un grado 2 o menor. El tratamiento se puede retrasar 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado, se debe considerar la discontinuación del Irinotecan.

Tabla 3. Modificaciones de las dosis recomendadas para los regímenes de Agente Único

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta $\geq 1.500/\text{mm}^3$, el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el mismo. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se debe considerar la discontinuación del Irinotecan.

Toxicidad Grado NCI ^b (Valor)	Durante un Ciclo de Terapia	Al Inicio de Cada Ciclo de Terapia Subsiguiente (Después de una Recuperación Adecuada), Comparándola con la Dosis Inicial del Ciclo Anterior ^a	
	Semanalmente	Semanalmente	Una vez cada 2 o 3 Semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel de la dosis	↑ 25 mg/m ² hasta una dosis máxima de 150 mg/m ²	Mantener el nivel de la dosis
Neutropenia 1 (1.500 a 1.999/mm ³) 2 (1.000 a 1.499/ mm ³) 3 (500 a 999/ mm ³) 4 (<500/ mm ³)	Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m ² Omitir la dosis, luego ↓ 25 mg/m ² al resolverse a un grado ≤ 2 Omitir la dosis, luego ↓ 50 mg/m ² al resolverse a un grado ≤ 2	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis ↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²
Fiebre neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre de grado ≥ 2)	Omitir la dosis, luego ↓ 50 mg/m ² cuando se haya resuelto	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de las dosis por leucopenia, trombocitopenia y anemia, durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos de terapia subsiguientes, también están basadas en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas antes por neutropenia.		
Diarrea 1 (2-3 deposiciones/día > pre-tx ^c) 2 (4-6 deposiciones/día > pre-tx ^c) 3 (7-9 deposiciones/día > pre-tx ^c) 4 (≥10 deposiciones/día > pre-tx ^c)	Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m ² Omitir la dosis, luego ↓ 25 mg/m ² al resolverse a un grado ≤ 2 Omitir la dosis, luego ↓ 50 mg/m ² al resolverse a un grado ≤ 2	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis ↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades no-hematológicas ^d 1 2 3 4	Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m ² Omitir la dosis, luego ↓ 25 mg/m ² al resolverse a un grado ≤ 2 Omitir la dosis, luego ↓ 50 mg/m ² al resolverse a un grado ≤ 2	Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m ² ↓ 25 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²	Mantener el nivel de la dosis ↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²

^a Todas las modificaciones de las dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente

^b Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer(NCI CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria *siglas en inglés*)

^c Pre-tratamiento

^d Excluyendo alopecia, anorexia, astenia

Tabla 4. Modificaciones de las Dosis recomendadas para los regímenes de combinación de Irinotecan/5-Fluorouracilo/Leucovorina

Los pacientes deben volver a su función intestinal pretratamiento, sin requerimiento de medicación antidiarreica por lo menos durante 24 horas, antes de la administración de siguiente quimioterapia. No se debe iniciar un nuevo ciclo de terapia, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a $\geq 1.500/\text{mm}^3$ el recuento de plaquetas se haya recuperado a $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se le debe discontinuar el Irinotecan.

Toxicidad Grado NCI ^b (Valor)	Durante un Ciclo de Tratamiento	Al Inicio de los Ciclos de Tratamiento Subsiguientes
Sin toxicidad	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Neutropenia		
1 (1500 a 1999/ mm^3)	Mantener el nivel de la dosis ^c	Mantener el nivel de la dosis ^c
2 (1000 a 1499/ mm^3)	↓ 1 nivel de dosis ^d 1 nivel de dosis al resolverse a un grado ≤ 2	Mantener el nivel de la dosis
3 (500 a 999/ mm^3)	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a un grado $\leq 2^d$	↓ 1 nivel de dosis ^d
4 ($< 500/\text{mm}^3$)		↓ 2 niveles de dosis
Fiebre neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre de grado ≥ 2)	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse	↓ 2 niveles de dosis
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis por leucopenia o trombocitopenia durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos de tratamiento subsiguientes, también están basadas en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas antes por neutropenia.	
Diarrea		
1 (2-3 deposiciones/día $>$ pre-tx ^e)	Retrasar la dosis hasta retorno a línea-base, luego dar la misma dosis	Mantener el nivel de la dosis
2 (4-6 deposiciones/día $>$ pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a línea-base	Mantener el nivel de la dosis
3 (7-9 deposiciones/día $>$ pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a línea-base	↓ 1 nivel de dosis
4 (≥ 10 deposiciones/día $>$ pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a línea-base	↓ 2 niveles de dosis
Otras toxicidades no-hematológicas^f		
1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
2	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado ≤ 1	Mantener el nivel de la dosis
3	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado ≤ 2	↓ 1 nivel de dosis
4	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a un grado ≤ 2	↓ 2 niveles de dosis
	<i>Por mucositis/estomatitis disminuir solo el 5-FU, no el Irinotecan^g</i>	<i>Por mucositis/estomatitis disminuir solamente el 5-FU, no el Irinotecan^g</i>

^a La modificación de la dosis se refiere al irinotecan y el 5-FU; la dosis de LV permanece fija en $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (sin ajustes).

^b Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria siglas en inglés)

^c Referido a la dosis inicial del ciclo precedente.

^d Irinotecan: reducciones del nivel de dosis = decrementos de $25 \text{ mg}/\text{m}^2$; 5-Fluorouracilo: reducciones del nivel de dosis = decrementos de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$

^e Pre-tratamiento

^f Excluyendo alopecia, anorexia, astenia

^g Para mucositis/estomatitis disminuir solo el 5-FU, no el irinotecan.

**Tabla 5. Modificaciones de las dosis al comenzar un nuevo Ciclo de un Régimen de Combinación de Cisplatino e Irinotecan (mg/m²)
Basadas en la Peor Toxicidad Observada en el Ciclo Anterior**

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a $\geq 1.500/\text{mm}^3$, y el recuento de plaquetas se haya recuperado a $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se le debe discontinuar el irinotecan.

Toxicidad Grado NCI ^a	Cisplatino ^b	Irinotecan ^c
HEMATOLÓGICA		
Grado 0, 1, 2, o 3	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Neutropenia febril, ^d sepsis, trombocitopenia requiriendo transfusión	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
NO- HEMATOLÓGICA		
Diarrea		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Mantener el nivel de la dosis	↓ 1 nivel de dosis
Vómito		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Creatinina sérica		
< 1.5 mg/dL	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
1.5-2.0 mg/dL	↓ 2 niveles de dosis	Mantener el nivel de la dosis
> 2.0 mg/dL	Omitir la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Ototoxicidad		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
Neurotoxicidad		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
OTRAS TOXICIDADES NO- HEMATOLÓGICAS		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis

^a Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTC, ^aNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria

siglas en inglés)

^b Cisplatino: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 7,5 mg/m²

^c Irinotecan: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m²

^d La neutropenia febril está definida igual que en los versión 2 del CTC: temperatura $\geq 38,5^\circ\text{C}$ concomitante con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$.

Tabla 6. Modificaciones de las Dosis durante un Ciclo del Régimen de Combinación de Cisplatino e Irinotecan (mg/m²) Basadas en la Peor Toxicidad Observada Desde el Inicio del Ciclo

Toxicidad Grado NCI ^a	Cisplatino ^b	Irinotecan ^c
Hematológica		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Grado 3	↓ 2 niveles de dosis	↓ 2 niveles de dosis
Grado 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis
Neutropenia febril, ^d sepsis, trombocitopenia requiriendo transfusión	Omitir la dosis	Omitir la dosis
No- Hematológica		
Diarrea		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	Mantener el nivel de la dosis	↓ 1 nivel de dosis
Grado 3	Mantener el nivel de la dosis	Omitir la dosis
Grado 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis
Vómito		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Creatinina Sérica		
< 1,5 mg/dL	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
1,5-2,0 mg/dL	↓ 2 niveles de dosis	Mantener el nivel de la dosis
> 2,0 mg/dL	Omitir la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Ototoxicidad		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
Neurotoxicidad		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
Otras Toxicidades no- Hematológicas		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2, 3 o 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis

^a Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria *siglas en inglés*)

^b Cisplatino: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 7,5 mg/m²

^c Irinotecan: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m²

^d La neutropenia febril está definida como en los CTC versión 2: temperatura ≥ 38,5°C, concomitante con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1,0 x 10⁹/L.

4.3 Contraindicaciones

El Irinotecan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a sus excipientes (Ver la sección **4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para el Uso**, *Reacciones de hipersensibilidad.*)

4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso

Administración. El Irinotecan solamente se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. El manejo adecuado de las complicaciones solo es posible, cuando se puede acceder fácilmente al diagnóstico adecuado e instalaciones para el tratamiento.

El Irinotecan se prescribirá solamente en los siguientes casos, después de haber sopesado los beneficios esperados contra los posibles riesgos terapéuticos:

- En pacientes que presenten un factor de riesgo, particularmente aquellos con un status de desempeño de la OMS = 2 .
- En raras circunstancias donde se considere improbable que los pacientes cumplan las recomendaciones relativas al manejo de los eventos adversos (necesidad de un tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado, combinado con ingesta alta de líquidos al inicio de diarrea tardía). Para estos pacientes se recomienda una supervisión hospitalaria estricta.

Síntomas colinérgicos. Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor (vasodilatación), bradicardia e hiperperistaltismo intestinal que cause calambres abdominales y diarrea temprana (es decir, la diarrea que ocurra generalmente durante o dentro de 8 horas de la administración del Irinotecan. Se cree que estos síntomas, que se pueden observar durante o poco después de la infusión del Irinotecan están relacionados con la actividad anticolinérgica del Irinotecan inalterado y se espera que ocurran más frecuentemente con las dosis más altas de Irinotecan. Se debe considerar la administración terapéutica o profiláctica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté contraindicada), en los pacientes que experimenten síntomas colinérgicos .

Extravasación. Aunque el Irinotecan no es conocido como vesicante, se debe tener cuidado de evitar la extravasación y se debe vigilar el sitio de la infusión para detectar signos de inflamación. Si ocurre extravasación, se recomienda flujo copioso en el sitio y aplicar hielo.

Hepáticas. En estudios clínicos se observaron anomalías de las enzimas hepáticas grado 3 ó 4, de los Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés), en menos del 10% de los pacientes. Estos

eventos ocurren típicamente en los pacientes con metástasis hepáticas conocidas y no están claramente relacionadas con el Irinotecan .*Hematológicas*. Comúnmente el Irinotecan causa neutropenia, leucopenia y anemia, algunas de las cuales pueden ser severas y por ello no se debe usar en pacientes con insuficiencia severa de la médula ósea [162]. La trombocitopenia seria es poco común . En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 del NCI fue significativamente mayor en los pacientes que habían recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación . Los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1,0 mg/dL o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 ó 4 en el primer ciclo de la terapia, que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1,0 mg/dL . No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 ó 4 . (Ver la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones para el Uso – Poblaciones Especiales, Insuficiencia Hepática** y la sección **4.2 Posología y métodos de administración, Regímenes de Agente Único o de Combinación de Agentes**).

La fiebre neutropénica (neutropenia recurrente grado 4 del NCI y fiebre grado ≥ 2), ocurrió en menos del 10% de los pacientes en los estudios clínicos ; sin embargo, en los pacientes tratados con irinotecan se han reportado muertes por sepsis después de mielosupresión severa. Las complicaciones neutropénicas se deben manejar con rapidez y con soporte antibiótico . Si ocurre fiebre neutropénica, o si el recuento absoluto de neutrófilos cae por debajo de $1.000/\text{mm}^3$, se debe suspender temporalmente la terapia con Irinotecan. La dosis de Irinotecan se debe disminuir, si ocurre neutropenia clínicamente significativa (Ver la sección **4.2 Posología y Métodos de Administración**, sección **Recomendaciones para Modificar las Dosis**).

Pacientes con Actividad Reducida de UGT1A1. La conversión metabólica de irinotecan al metabolito activo SN-38 está mediada por las enzimas carboxilesterasas y ocurre principalmente en el hígado. Posteriormente el SN-38 se somete a conjugación para formar el metabolito glucurónido inactivo SN-38G. Esta reacción de glucuronidación está mediada principalmente por uridina difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), la cual es codificada por el gen UGT1A1. El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que conlleva a capacidades metabólicas variables entre individuos. Una variación específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región del activador conocida como el alelo variante UGT1A1 28. Esta variante y otras deficiencias congénitas en la expresión de UGT1A1 (como por ejemplo el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert) se han asociado con la reducción de la actividad enzimática y el aumento en la exposición sistémica a SN-38. Se han observado mayores concentraciones

plasmáticas de SN-38 en personas que son homocigóticas para el alelo UGT1A1*28 (llamado también genotipo UGT1A1 7/6) con respecto a los pacientes que tienen uno o dos alelos naturales.

Los datos de un metanálisis de nueve estudios que incluyen un total de 821 pacientes indican que las personas con el síndrome de Crigler-Najjar (tipos 1 y 2) o de las que son homocigóticas para el alelo UGT1A1*28 (síndrome de Gilbert) están en mayor riesgo de toxicidad hematológica (grados 3 y 4) después de la administración de irinotecan a dosis moderadas o altas ($>150 \text{ mg/m}^2$). No se estableció una relación entre el genotipo UGT1A1 y la ocurrencia de diarrea inducida por irinotecan.

A los pacientes conocidos por ser homocigóticos para UGT1A1*28 se les debe administrar la dosis inicial de irinotecan normalmente indicada. Sin embargo, estos pacientes se deben controlar para determinar la presencia de toxicidades hematológicas. Se debe considerar la reducción de la dosis inicial de irinotecan en los pacientes que han experimentado previamente toxicidad hematológica en tratamientos anteriores. La reducción exacta de la dosis inicial en esta población de pacientes no se ha establecido y cualquier modificación posterior de la dosis se debe basar en la tolerancia de cada paciente al tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides severas .

Efectos inmunosupresores/ Aumento de la susceptibilidad a las Infecciones. La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos a causa de tratamiento agentes quimioterapéuticos tales como el Irinotecan, puede generar infecciones graves o fatales. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas en pacientes que estén recibiendo Irinotecan. Se puede administrar vacunas muertas o inactivas, sin embargo la respuesta a estas vacunas puede estar disminuida .

Diarrea tardía. La diarrea tardía (que generalmente ocurre después de más de ocho horas de la administración del Irinotecan [12]) puede ser prolongada, causar deshidratación y desequilibrio electrolítico y poner en peligro la vida -. En los estudios clínicos que utilizaron el régimen de dosificación cada tres semanas, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días, después de la infusión del irinotecan . En los estudios clínicos que evaluaron el régimen de dosificación semanal, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días, después de la administración del irinotecan . Para los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis semanal de 125 mg/m^2 y que experimentaron diarrea tardía grado 3 ó 4, la mediana de la duración de todo el episodio de diarrea fue 7 días. Los resultados de un estudio prospectivo del

régimen de dosificación semanal, no evidenciaron ninguna diferencia en la tasa de diarrea tardía en los pacientes con ≥ 65 años de edad, que los pacientes de < 65 años de edad. Sin embargo, los pacientes ≥ 65 años de edad se deben controlar de cerca debido al mayor riesgo de diarrea tardía observado en esta población. Se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangrado, en asociación con la diarrea inducida por el irinotecan.

La diarrea tardía se debe tratar inmediatamente con Loperamida, al presentarse el primer episodio de heces amorfas o sueltas, o en el momento de iniciarse movimientos intestinales más frecuentes que los normalmente esperados para el paciente. El régimen de dosificación recomendado para la loperamida, es de 4 mg en el momento de iniciarse la diarrea tardía y posteriormente 2 mg cada 2 horas, hasta que el paciente esté sin diarrea por lo menos 12 horas. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. No se recomienda el uso de loperamida por más de 48 horas consecutivas en esas dosis, por el riesgo de íleo paralítico, pero tampoco por menos de 12 horas. No se recomienda la premedicación con loperamida. Los pacientes con diarrea severa deben ser monitoreados cuidadosamente y se les debe administrar reemplazo de líquidos y electrolitos si se deshidratan, así como soporte antibiótico si desarrollan íleo, fiebre o neutropenia severa [80,81]. Además del tratamiento con antibióticos, se recomienda hospitalización para el tratamiento de la diarrea, en los siguientes casos:

- Diarrea asociada con fiebre,
- Diarrea severa (que requiere hidratación intravenosa),
- Pacientes con vómito asociado a la diarrea demorada (o sea, tardía),
- Diarrea que persista por más de 48 horas, después de la iniciación de una terapia con dosis altas de loperamida.

Después del primer tratamiento, se deben retrasar los tratamientos semanales subsiguientes de quimioterapia de los pacientes, hasta que su función intestinal retorne a un nivel pretratamiento durante 24 horas por lo menos, sin necesidad de medicación antidiarreica. Si ocurre diarrea grado NCI 2, 3 ó 4, se deben disminuir las dosis subsiguientes del irinotecan dentro del ciclo en curso (Ver la sección **4.2 Posología y Métodos de Administración**, sección **Recomendaciones para Modificar las Dosis**).

Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal. Los pacientes no se deben tratar con Irinotecan, hasta la resolución de la obstrucción intestinal [166].

Nausea y Vómito. El Irinotecan es emetogénico. La náusea y el vómito pueden ser severos y usualmente ocurren durante o poco después de la infusión del Irinotecan

Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos. Los agentes antieméticos se deben administrar el mismo día del tratamiento, empezando por lo menos 30 minutos antes de la administración del Irinotecan. Además, los médicos deben considerar prescribir a sus pacientes un régimen antiemético para uso subsiguiente, según se requiera. Los pacientes con vómito asociado a diarrea demorada (o sea, tardía), deben ser hospitalizados lo más pronto posible para tratamiento.

Neurológicas. Se ha observado mareo, que algunas veces podría representar una evidencia sintomática de hipotensión ortostática en los pacientes con deshidratación. *Renales.* Se han observado aumentos en los niveles de creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre. Hubo casos de insuficiencia renal aguda. Generalmente estos eventos se han atribuido a la deshidratación relacionada con náuseas, vómito o diarrea. También se han reportado casos raros de disfunción renal, debida al síndrome de lisis tumoral

Respiratorias. Se ha observado disnea grado NCI 3 ó 4. No se sabe en qué grado pudieron haber estado implicadas en la disnea, una malignidad pulmonar u otra enfermedad pulmonar preexistente. En los primeros estudios realizados en Japón, se observó en un pequeño porcentaje de pacientes un síndrome pulmonar que potencialmente pone en peligro la vida, consistente en disnea, fiebre y un patrón reticulonodular en las radiografías de tórax [24]. Fue difícil evaluar la contribución del irinotecan en estos eventos preliminares, porque los pacientes también presentaban tumores pulmonares y algunos de ellos tenían una enfermedad pulmonar no-maligna preexistente.

La enfermedad pulmonar intersticial con manifestación de infiltrados pulmonares, es poco común durante el tratamiento con Irinotecan. La enfermedad pulmonar intersticial, puede ser fatal. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial, incluyen una enfermedad pulmonar preexistente, el uso de drogas neumotóxicas, la radioterapia y los factores estimulantes de colonias. Los pacientes con factores de riesgo, deben ser monitoreados de cerca para identificar síntomas respiratorios, antes y después del tratamiento con Irinotecan.

Otros. Como este producto contiene sorbitol, es inadecuado en la intolerancia a la fructosa hereditaria.

Poblaciones Especiales

Pediátrica. La eficacia del Irinotecan en pacientes pediátricos, no se ha establecido. (Ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en Poblaciones Especiales, Pediátrica**). Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos, de un solo brazo de tratamiento. Ciento setenta niños con tumores sólidos refractarios, se reclutaron en un estudio de fase 2, donde se infundieron 50 mg/m² de irinotecan durante 5 días consecutivos, cada 3 semanas. El 54 (31,8%) de los pacientes, experimentaron neutropenia Grado 3-4. La neutropenia se vio complicada con fiebre en 15 (8,8%) pacientes. En 35 (20,6%) de los pacientes, se observó diarrea grado 3-4. Este perfil de eventos adversos, es comparable al observado en adultos .

En el segundo estudio de fase 2, de 21 niños con rhabdomyosarcoma no tratado anteriormente, se infundieron 20 mg/m² de irinotecan por 5 días consecutivos, en las semanas 0, 1, 3 y 4. Esta terapia de agente único, se continuó con una terapia multimodal. El reclutamiento en la fase de irinotecan como agente único se interrumpió, debido a la alta tasa (28,6%) de enfermedad progresiva y de muertes tempranas (14%). En este estudio, el perfil de eventos adversos fue diferente al observado en adultos; los eventos adversos más significativos de grado 3 o 4, fueron deshidratación experimentada por 6 pacientes (28,6%), asociada con hipopotasemia severa en 5 pacientes (23,8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%); adicionalmente, en 5 pacientes (23,8%) se reportó infección de grado 3-4 (entre todos los cursos de terapia e independientemente de la relación causal) .

Geriátrica. Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado (Ver la Sección **4.2 Posología y método de administración**) .

Insuficiencia Hepática. En pacientes con hiperbilirrubinemia, la depuración del Irinotecan está disminuida (Ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en Poblaciones Especiales**) y, en consecuencia, aumenta el riesgo de hematotoxicidad . El uso del Irinotecan en pacientes con una concentración de bilirrubina sérica total >3,0 x límite superior normal institucional (LSNI), administrado como agente único con el régimen de dosificación una vez cada-3-semanas, no se ha establecido (Ver la sección **4.2 Posología y método de administración, Poblaciones Especiales**) . La función hepática debe ser monitoreada antes del inicio del tratamiento y mensualmente, o como esté indicado clínicamente.

Radioterapia. Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración del Irinotecan Los médicos deben ser precavidos al tratar a pacientes que hayan tenido irradiación extensa previa. Para esta población se pueden aplicar

recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado (Ver la sección **4.2 Posología y método de administración**) .

Status de desempeño. Los pacientes con un status de desempeño pobre, tienen un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el Irinotecan Se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, para los pacientes con un estado de condición física de 2 del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG, *siglas en inglés*), dependiendo del régimen utilizado (Ver la sección **4.2 Posología y método de administración**) . Los pacientes con status de desempeño de 3 ó 4, no deben recibir Irinotecan Entre los pacientes que recibieron irinotecan/5-FU/LV ó 5-FU/LV en los estudios clínicos que compararon a esos agentes, se observaron tasas más altas de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuación en el primer ciclo de tratamiento y muertes tempranas en los que tuvieron un status de desempeño de 2, que en los que tuvieron un status de desempeño de 0 ó 1, en línea-base .

Cáncer gástrico. Los pacientes con cáncer gástrico experimentan aparentemente mayor mielosupresión y otras toxicidades, cuando son tratados con Irinotecan. En estos pacientes se debe considerar una dosis inicial menor (Ver la sección **4.2 Posología y método de administración**).

4.4 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Inhibidores de CYP3A4 y / o UGT1A1

El irinotecan y su metabolito activo SN-38 se metabolizan a través del citocromo humano P450 3A4 isoenzima (CYP3A4) y uridina difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (Ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). La administración concomitante de irinotecan con inhibidores de CYP3A4 y / o UGT1A1 puede dar lugar a una mayor exposición sistémica a irinotecan y su metabolito activo SN-38. Los médicos deben tener esto en cuenta cuando se administre irinotecán con estos fármacos.

Otras interacciones

Agentes Bloqueadores Neuromusculares. No se puede excluir interacción entre el Irinotecan y agentes bloqueadores neuromusculares, ya que el Irinotecan tiene actividad anticolinesterasa. Los fármacos con actividad anticolinesterasa, pueden prolongar los efectos de bloqueo neuromuscular del suxametonio y se puede ver antagonizado el bloqueo neuromuscular de los fármacos no-despolarizantes .

Agentes Antineoplásicos. Cabe esperar que los efectos adversos del Irinotecan, tales como mielosupresión y diarrea, sean exacerbados por otros agentes antineoplásicos que tengan un perfil de efectos adversos similar.

Dexametasona. Se ha reportado linfocitopenia en pacientes recibiendo Irinotecan y es posible que la administración de dexametasona como profilaxis antiemética, pueda aumentar la probabilidad de linfocitopenia. Sin embargo, no se han observado infecciones oportunistas serias y ninguna complicación ha sido atribuida específicamente a linfocitopenia.

Se ha observado hiperglucemia o evidencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, antes de la administración del Irinotecan. Es probable que la dexametasona, administrada como profilaxis antiemética, haya contribuido a la hiperglucemia en algunos pacientes.

Laxantes. Se espera que el uso de laxantes durante la terapia empeore la incidencia o la severidad de la diarrea.

Diuréticos. El Irinotecan puede inducir deshidratación secundaria al vómito y/o la diarrea. Sería deseable que el médico suspenda los diuréticos durante el tratamiento con Irinotecan y durante los periodos de vómito y diarrea activos.

Los inductores del CYP3A4

Anticonvulsivantes: La administración concomitante de drogas anticonvulsivantes que inducen la CYP3A (por ej., carbamazepina, fenobarbital o fenitoína), resulta en una exposición reducida al metabolito activo SN-38. En los pacientes que requieran tratamiento anticonvulsivante, se debe considerar el inicio de o la sustitución por anticonvulsivantes no-inductores, por lo menos una semana antes del inicio del tratamiento con Irinotecan .

Ketoconazol: La depuración del Irinotecan se ve muy reducida en los pacientes que reciben concomitantemente ketoconazol, lo que resulta en un aumento en la exposición al SN-38. El ketoconazol debe ser discontinuado por lo menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con Irinotecan y no se debe administrar durante el tratamiento con el mismo .

Hierba de San Juan (St. John's Wort, Hypericum perforatum): La exposición al metabolito activo SN-38, está reducida en pacientes que reciben concomitantemente la Hierba de San Juan . Esta debe ser discontinuada por lo menos 1 semana antes del primer ciclo de Irinotecan y no se debe administrar durante el tratamiento con el mismo .

Sulfato de Atazanavir. La administración concomitante del sulfato de atazanavir, un inhibidor de la CYP3A4 y UGT1A1, tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo del Irinotecan. Los médicos deben tener en cuenta esto, cuando coadministren estas drogas .

Bevacizumab. Los resultados de un ensayo de interacción medicamentosa dedicado demostraron que no existe ningún efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de Irinotecan y su metabolito activo SN-38

4.6 Embarazo y Lactancia

Embarazo

El Irinotecan es teratogénico en ratas y conejos (Ver la sección **5.3 Información de seguridad preclínica**). El Irinotecan puede causar daño fetal, si es administrado a una mujer embarazada. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con irinotecan en mujeres embarazadas. Si el medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras esté recibiendo este medicamento, la paciente debe ser advertida del peligro potencial para el feto. Las mujeres con probabilidad de embarazo deben ser advertidas de evitar quedar embarazadas, mientras estén recibiendo tratamiento con el Irinotecan.

Lactancia

En ratas, la radioactividad apareció en la leche en los 5 minutos siguientes a la administración intravenosa de irinotecan marcado radiactivamente y se concentró hasta 65 veces a las 4 horas después de la administración, en comparación con las concentraciones plasmáticas. Como muchos medicamentos se excretan en la leche humana y dado el potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, se recomienda discontinuar la lactancia mientras se reciba terapia con Irinotecan.

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

El efecto del Irinotecan sobre la capacidad para manejar o usar maquinaria, no se ha evaluado. Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de que se mareen o tengan alteraciones visuales, que podrían ocurrir dentro de las 24 horas de la administración del Irinotecan, recomendándoles no manejar ni operar maquinarias, si se presentan esos síntomas (Ver la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso**).

4.8 Efectos Indeseables

Estudios Clínicos

La información de reacciones adversas del programa de estudios clínicos en cáncer colorrectal metastásico que recurre o progresa después de terapia a base de 5-FU (segunda línea), fue recolectada y analizada exhaustivamente y se presenta a continuación (la población de pacientes se describe más adelante). Se

espera que las reacciones adversas para otras indicaciones, sean similares a las observadas para la terapia de segunda línea del cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas que se detallan en esta sección se refieren al Irinotecan. No hay evidencia de que el perfil de seguridad del Irinotecan sea influenciado por el cetuximab o *viceversa*. En combinación con el cetuximab, las reacciones adversas adicionales que han sido informadas son las que eran de esperar del cetuximab (como la erupción cutánea de tipo acneiforme). En consecuencia, debe consultar también la información completa para prescribir del cetuximab .

Hipertensión Grado 3 fue el principal riesgo significativo asociado con la adición de Bevacizumab a bolos de Irinotecan/5-FU/AF [194]. Adicionalmente con este régimen hubo un leve aumento en los eventos adversos Grado 3/4 de diarrea y leucopenia relacionados con la quimioterapia, comparado con los pacientes que recibieron que recibieron únicamente bolos de Irinotecan/5-FU/AF. Para conocer otra información sobre eventos adversos relacionados con la combinación con Bevacizumab, dirigirse a la información completa de prescripción de Bevacizumab .

Las reacciones adversas debidas al medicamento reportadas en pacientes tratados con la combinación de irinotecan con capecitabina adicionales a las observadas con la monoterapia con capecitabina o a las observadas con un agrupamiento de frecuencia mayor con la combinación comparadas con la monoterapia con capecitabina incluyen:

Muy comunes, todos los grados: Trombosis/embolia

Comunes, todos los grados: Reacción de hipersensibilidad, isquemia cardiaca/infarto

Comunes, grado 3 y grado 4: Neutropenia febril

Para información completa sobre reacciones adversas de la capecitabina, ver la información para prescribir completa de capecitabina.

Las reacciones adversas Grado 3 y Grado 4 producidas por el medicamento reportadas en pacientes tratados con irinotecan en combinación con capecitabina y bevacizumab adicionales a las observadas con la monoterapia de capecitabina o las observadas con un agrupamiento de frecuencia mayor con la combinación comparadas con la monoterapia de capecitabina incluyen:

Comunes, grado 3 y grado 4: Neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión e isquemia cardiaca/infarto

Para información completa sobre las reacciones adversas de la capecitabina y el bevacizumab, ver la información para prescribir completa respectiva para capecitabina y para bevacizumab.

Estudios Clínicos del Régimen de 100 a 125-mg/m² Semanales de Agente Único

El régimen de dosificación semanal del irinotecan, se evaluó en tres estudios clínicos en 304 pacientes con carcinoma metastático del colon o recto, que había recurrido o progresado después de la terapia con 5-FU [1,2,3]. Cinco muertes (1,6%) fueron consideradas potencialmente relacionadas con el medicamento. Estos cinco pacientes experimentaron una variedad de eventos médicos (mielosupresión, sepsis neutropénica sin fiebre, obstrucción del intestino delgado, acumulación de líquido, estomatitis, náusea, vómito, diarrea y deshidratación), que son efectos conocidos del irinotecan. En otros nueve pacientes se observó fiebre neutropénica, definida como neutropenia grado NCI 4 y fiebre grado NCI 2 o mayor; éstos pacientes se recuperaron con la atención de soporte.

Ochenta y un pacientes (26,6%) fueron hospitalizados debido a eventos considerados como relacionados con la administración de irinotecan. Las razones principales para la hospitalización relacionada con la droga, fueron diarrea, con o sin náuseas y/o vómito; neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y/o fiebre; y náusea y/o vómito.

Durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos subsiguientes, se realizaron ajustes en las dosis de irinotecan con base en la tolerabilidad individual del paciente. Las razones más comunes para disminuir la dosis, fueron diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3%) suspendieron el tratamiento con irinotecan, debido a eventos adversos.

Estudios Clínicos del Régimen 300- a 350-mg/m² Una Vez-Cada-3-Semanas de Agente Único

Un total de 316 pacientes con cáncer colorrectal metastático, cuya enfermedad había progresado después de terapia previa con 5-FU, recibieron irinotecan en dos estudios que comprendieron la administración del fármaco una vez cada tres semanas . Tres muertes (1%) fueron consideradas potencialmente relacionadas con el irinotecan y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea grado 4 y astenia, respectivamente. Las hospitalizaciones debidas a eventos adversos serios, relacionados o no con la administración de irinotecan, ocurrieron en por lo menos 60% de los pacientes que recibieron irinotecan y 8% de los pacientes tratados con irinotecan interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

Listado de Eventos Adversos

Los eventos adversos relacionados con la droga (grados NCI 1- 4) a juicio del investigador, que se reportaron en más del 10% de los 304 pacientes reclutados en los tres estudios del régimen de dosificación semanal, están listados por sistema corporal, en orden descendente de frecuencia, en la Tabla 7 .

Tabla 7. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 1 a 4 del NCI Observados en más del 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos

Trastornos Gastrointestinales:	Diarrea tardía, náusea, vómito, diarrea temprana, calambre/dolor abdominal, anorexia, estomatitis
Trastornos de la sangre y sistema linfático:	Leucopenia, anemia, neutropenia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:	Astenia, fiebre
Trastornos del metabolismo y la nutrición:	Disminución del peso, deshidratación
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	Alopecia
Trastornos Vasculares:	Eventos tromboembólicos*

* Incluyen angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, émbolo de extremidad inferior, paro cardíaco, infarto miocárdico, isquemia miocárdica, trastorno vascular periférico, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastorno vascular.

Los eventos adversos grado NCI 3 o 4 reportados en los estudios clínicos de los regímenes semanal y una vez-cada-3-semanas (N=620), están listados en las Tabla 8, Tabla 9 y Tabla 10 .

Tabla 8. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 3 a 4 del NCI Observados en más del 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos

Trastornos Gastrointestinales:	Diarrea tardía, náusea, calambre/dolor abdominal
Trastornos de la sangre y sistema linfático:	Leucopenia, neutropenia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	Alopecia

Tabla 9. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 3 a 4 del NCI Observados en 1 al 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos

Infecciones e infestaciones:	Infeción
Trastornos Gastrointestinales:	Vómito, diarrea temprana, estreñimiento, anorexia, mucositis
Trastornos de la sangre y sistema linfático:	Anemia, trombocitopenia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:	Astenia, fiebre, dolor
Trastornos del metabolismo y la nutrición:	Deshidratación, hipovolemia
Trastornos hepatobiliares:	Bilirrubinemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:	Disnea
Investigaciones:	Creatinina aumentada

Tabla 10. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 3 a 4 del NCI Observados en Menos del 1% de los Pacientes en Estudios Clínicos

Infecciones e infestaciones:	Sepsis
Trastornos Gastrointestinales:	Trastorno rectal, moniliasis GI
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:	Escalofríos, malestar general
Trastornos del metabolismo y la nutrición:	Disminución de peso, hipopotasemia, hipomagnesemia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	Erupción, signos cutáneos
Trastornos del sistema nervioso:	Marcha anormal, confusión, cefalea
Trastornos cardíacos:	Hipotensión, síncope, trastornos cardiovasculares
Trastornos renales y urinarios:	Infección del tracto urinario
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas:	Dolor de mama
Investigaciones:	Fosfatasa alcalina aumentada, GGTP aumentada

Los siguientes eventos adversos adicionales relacionados con la droga, también fueron reportados en estudios clínicos del irinotecan, pero no cumplen con los criterios definidos anteriormente, ya sea de evento adverso relacionado con la droga observado en >10% de los pacientes grado NCI 1-4 del o grado 3 ó 4: rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, enrojecimiento, bradicardia, mareo, extravasación, síndrome de lisis tumoral y ulceración del colon

Vigilancia Post-Comercialización

Trastornos cardiacos

Se han observado eventos miocárdicos luego de la terapia con irinotecan, sobre todo en pacientes que tienen enfermedad cardiaca preexistente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardiaca o que han recibido quimioterapia citotóxica previa (Véase también la Tabla 7, eventos tromboembólicos) .

Trastornos gastrointestinales:

Se reportaron casos infrecuentes de obstrucción intestinal, íleo, megacolon [184] o hemorragia gastrointestinal y casos raros de colitis, incluyendo tiflitis, colitis isquémica y colitis ulcerativa [173]. En algunos casos, la colitis se vio complicada por ulceración, sangrado, íleo o infección. También se han reportado casos de íleo sin colitis precedente. Se reportaron casos raros de perforación intestinal .

Se han observado casos raros de pancreatitis sintomática o enzimas pancreáticas elevadas asintomáticamente .

Hipovolemia

Han ocurrido casos raros de insuficiencia renal y deterioro renal agudo, generalmente en pacientes que se infectaron y/o tuvieron depleción de volumen por toxicidades gastrointestinales severas .

Han ocurrido casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia circulatoria, en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o vómito, o sepsis .

Trastornos del sistema inmunológico

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides severas (Ver la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso**) .

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Se han reportado efectos tempranos, tales como contracciones o calambres musculares y parestesia .

Trastornos del sistema nervioso

Se han reportado trastornos del habla, generalmente transitorios en pacientes tratados con irinotecan; en algunos casos, el evento fue atribuido al síndrome colinérgico observado durante o inmediatamente después de la infusión de irinotecan.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales.

La enfermedad pulmonar intersticial, manifestada como infiltrados pulmonares, no es común durante la terapia con irinotecan . Se han reportado efectos tempranos, tal como disnea (Ver la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso**) . También se ha reportado hipo .

Investigaciones

Se han reportado casos raros de hiponatremia, principalmente relacionados con diarrea y vómito [108]. Raras veces se han reportado aumentos en los niveles de transaminasas (o sea., AST y ALT) , en ausencia de metástasis hepática progresiva .

4.9 Sobredosificación

Se han administrado dosis únicas de hasta 750 mg/m² de irinotecan en pacientes con diversos cánceres . Los eventos adversos en estos pacientes fueron similares a los reportados con las dosis y regímenes recomendados. Se han producido

reportes de sobredosificación en dosis de hasta aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada, que pudieron ser fatales. Las reacciones adversas más significativas reportadas, fueron neutropenia severa y diarrea severa . Se debe instituir el cuidado de soporte máximo, para prevenir la deshidratación debida a diarrea y tratar cualquier complicación infecciosa. No existe un antídoto conocido para la sobredosificación de Irinotecan.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Clase Terapéutica

El clorhidrato de irinotecan es un agente antineoplásico de la clase de los inhibidores de la topoisomerasa I, investigado clínicamente como CPT-11. El irinotecan es un derivado semisintético de la campotecina, un alcaloide extraído de plantas como la *Camptotheca acuminata* [109] o producto de síntesis química .

Mecanismo de Acción

El irinotecan y su metabolito activo, el SN-38, se unen al complejo topoisomerasa I-ADN y previenen que se unan de nuevo las hebras simples rotas. [110,111] Las investigaciones actuales sugieren que la citotoxicidad del irinotecan es debida al daño que produce en el ADN de hebra doble durante la síntesis del ADN, cuando las enzimas de replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN y el irinotecan o el SN-38 .

El irinotecan sirve como un precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38 . El SN-38 se forma a partir del irinotecan por la ruptura, mediada por la carboxilesterasa, del enlace carbamato entre la porción de campotecina y la cadena lateral dipiperidino . El SN-38 es aproximadamente 1.000 veces más potente que el irinotecan como un inhibidor de la topoisomerasa I purificada de líneas celulares de tumores de humanos y roedores . Los ensayos de citotoxicidad *in vitro*, muestran que la potencia del SN-38 varía de 2 a 2.000 veces, con relación a la del irinotecan . Sin embargo, los valores del área bajo la curva concentración plasmática *versus* tiempo (ABC) del SN-38, son de 2% a 8% los del irinotecan y el SN-38 se encuentra unido en un 95% a las proteínas plasmáticas, en comparación con una unión a las proteínas plasmáticas de aproximadamente 50% del irinotecan . Todavía se desconoce cual es la contribución precisa del SN-38 a la actividad del irinotecan. Ambos, el irinotecan y el SN-38, existen bajo las formas de la lactona activa y del anión hidroxilado inactivo . Entre las dos formas existe un equilibrio

dependiente del pH, de manera que el pH ácido promueve la formación de la lactona, mientras que un pH más básico favorece la forma del anión hidroxilado.

Estudios clínicos

Terapia de combinación para el tratamiento de primera línea de carcinoma colorrectal metastásico

Irinotecan en combinación con cetuximab en pacientes sin tratamiento previo:

EMR 62 202-013: Este estudio aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica comparó la combinación de cetuximab e irinotecan más 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/FA) por infusión (599 pacientes) con la misma quimioterapia sola (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores con KRAS natural de la población de pacientes evaluable para el estado del KRAS fue del 64% .

Los datos sobre eficacia generados en este estudio se resumen en la Tabla 11:

Tabla 11. Resultados de Eficacia del Estudio EMR 62 202-013				
Variable/estadístico	Población total		Población para KRAS natural	
	Cetuximab más FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab más FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR % (IC 95%)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
Valor de p	0,0038		0,0025	
PFS				
HR (IC 95%)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
Valor de p	0,0479		0,0167	

IC= Intervalo de confianza; FOLFIRI=Irinotecan más 5-FU/FA por infusión; ORR= Tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial); PFS= Tiempo de supervivencia sin empeoramiento.

Irinotecan en combinación con Bevacizumab.

Un estudio clínico controlado, doble ciego, en fase III; evaluó Bevacizumab en combinación con Irinotecan/5-FU/AF, como primera línea de tratamiento para carcinoma de colon o recto metastásico (Estudio AVF2107g). La adición de Bevacizumab a la combinación de Irinotecan/5-FU/AF resultó en un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global. El beneficio clínico, medido por la supervivencia global, también se observó en todos los subgrupos de pacientes pre-especificados, incluidos aquellos que fueron definidos por edad, sexo, estatus de desempeño, localización del tumor primario, número de órganos comprometidos y duración de la enfermedad metastásica. Diríjase también a la información completa de prescripción del Bevacizumab. Los resultados de eficacia del Estudio AVF2107g están resumidos en la Tabla 12 que se presenta a continuación .

Tabla 12. Resultados de eficacia del estudio AVF2107g

	AVF2107g	
	Brazo 1 irinotecan/5-FU/A + Placebo	Brazo 2 irinotecan/5-FU/AF + bevacizumab ^a
Número de Pacientes	411	402
Sobrevida total		
Mediana de tiempo (meses)	15.6	20.3
IC 95%	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
Índice de riesgo ^b	-	0.660
Valor-p	-	0.00004
Sobrevida sin-progresión		
Mediana del tiempo (meses)	6.2	10.6
Índice de riesgo	-	0.54
Valor-p	-	< 0.0001
Tasa de respuesta total		
Tasa (%)	34.8	44.8
IC 95%	30.2 – 39.6	39.9 – 49.8
valor-p	-	0.0036
Duración de la respuesta		
Mediana del tiempo (meses)	7.1	10.4
Percentil 25-75 (meses)	4.7 – 11.8	6.7 – 15.0

^a 5 mg/kg cada 2 semanas.

^b Con relación al brazo control.

IC = Intervalo de confianza; 5-FU = Fluorouracilo; FA = Acido folínico

Irinotecan en combinación con capecitabina:

Los datos de un estudio de fase III controlado aleatorizado (CAIRO) respaldan la utilización de la capecitabina a una dosis inicial de 1000 mg/m² durante 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecan para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Ochocientos veinte (820) pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento secuencial (n=410) o tratamiento combinado (n=410). El tratamiento secuencial consistió de un tratamiento de primera línea con capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 14 días), irinotecan (350 mg/m² el día 1) como tratamiento de segunda

línea y como tratamiento de tercera línea la combinación de capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m² el día 1). La terapia de combinación consistió de un tratamiento de primera línea con capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) combinado con irinotecan (250 mg/m² el día 1) (XELIRI) y como tratamiento de segunda línea capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) más oxaliplatino (130 mg/m² el día 1). Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados cada 3 semanas. En el tratamiento de primera línea la supervivencia media sin empeoramiento en la población del análisis de intención de tratar fue 5,8 meses (IC 95%, 5,1-6,2 meses) para la monoterapia con capecitabina y 7,8 meses (IC 95%, 7,0-8,3 meses) para XELIRI (p=0,0002).

Los datos de un análisis provisional de un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado de fase II (AIO KRK 0604) respaldan la utilización de capecitabina a una dosis inicial de 800 mg/m² durante 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecan y bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Ciento quince (115) pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con capecitabina combinada con irinotecan (XELIRI) y bevacizumab: Capecitabina (800 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido por un periodo de descanso de 7 días), irinotecan (200 mg/m² como infusión de 30 minutos el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg como infusión de 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con capecitabina combinada con oxaliplatino más bevacizumab; capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguida por un periodo de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² como una infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg como infusión de 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas). La supervivencia sin empeoramiento a los 6 meses en la población de análisis de intención de tratar fue 80% (XELIRI más bevacizumab) versus 74% (XELOX más bevacizumab). La tasa de respuesta general (respuesta completa más respuesta parcial) fue 45% (XELOX más bevacizumab) versus 47% (XELIRI más bevacizumab).

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción y Distribución

Después de la infusión intravenosa en humanos, las concentraciones en plasma del irinotecan declinan en forma multi exponencial, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación terminal del metabolito activo SN-38 es de aproximadamente 10 horas. Las vidas medias de las formas de lactona (activa) del irinotecan y del

SN-38, son similares a las del irinotecan y SN-38 totales, ya que las formas lactonas e hidroxíácidos se encuentran en equilibrio .

Sobre el intervalo de dosis de 50 a 350 mg/m², el ABC del irinotecan aumenta linealmente con la dosis; el ABC del SN-38 se incrementa menos que proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38, se observan generalmente después de una hora de la finalización de una infusión de 90 minutos de irinotecan .

El irinotecan exhibe una unión moderada a las proteínas del plasma (30-68%); mientras que el SN-38 tiene un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 95%). La albúmina es la proteína plasmática a la cual se unen predominantemente el irinotecan y el SN-38 .

Metabolismo y Excreción

. El irinotecán (CPT-11) es objeto de una amplia conversión metabólica por varios sistemas de enzimas, incluyendo las esterasas para formar el metabolito activo SN 38, y UGT1A1 la mediación de la glucuronidación de SN-38 para formar el metabolito glucurónido inactivo SN-38G. El irinotecán (CPT-11) también puede someterse a metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4 a varios productos de oxidación farmacológicamente inactivos, uno de los cuales pueden ser hidrolizados por la carboxilesterasa para liberar SN-38. La actividad de UGT1A1 se reduce en las personas con polimorfismos genéticos lo que conlleva a la reducción de la actividad enzimática como por ejemplo el polimorfismo UGT1A1*28 . (Ver sección 4.4). El glucurónido del SN-38 tuvo un 1/50 a 1/100 de la actividad del SN-38, en ensayos de citotoxicidad *in vitro* que utilizaron dos líneas celulares. La disposición del irinotecan en humanos, no ha sido dilucidada completamente. La excreción urinaria del irinotecan es del 11% al 20%; la del SN-38 < 1% y la del glucurónido del SN-38, 3% . La excreción acumulativa biliar y urinaria de irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y glucurónido del SN-38) durante un periodo de 48 horas después de la administración de irinotecan en dos pacientes, estuvo en el rango de aproximadamente 25% (100 mg/m²) a 50% (300 mg/m²) .

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Geriátrica. La farmacocinética del irinotecan administrado usando el régimen semanal, fue evaluada en un estudio de 183 pacientes que se diseñó prospectivamente para investigar el efecto de la edad sobre la toxicidad del irinotecan. Los resultados de este estudio indican que no hay diferencias en la farmacocinética del irinotecan, el SN-38 y el glucurónido del SN-38, entre los pacientes con <65 años de edad y los de ≥65 años de edad [179]. En un estudio de 162 pacientes que no se diseñó prospectivamente para investigar

el efecto de la edad, se evidenciaron diferencias pequeñas, pero estadísticamente significativas, en los parámetros farmacocinéticos normalizados por la dosis, entre los pacientes con ≥ 65 años de edad y los de < 65 años de edad. Aunque el valor de ABC_{0-24} normalizada por la dosis del SN-38 en pacientes de ≥ 65 años de edad, fue 11% mayor que la de los pacientes < 65 años de edad, esta diferencia no fue estadísticamente significativa .

Pediátrica. (Ver la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso– Poblaciones Especiales – *Pediátrica***).

La farmacocinética del irinotecan y sus principales metabolitos en niños se investigó en estudios clínicos realizados en EU y Europa. En general, los resultados y las conclusiones sobre la farmacocinética del irinotecan fueron comparables en los estudios estadounidenses y europeos. Las diferencias que surjan entre estos estudios probablemente se pueden atribuir a las diferencias en las dosis investigadas (20 a 200 mg/m² y 200 a 720 mg/m² en los estudios estadounidenses y europeos, respectivamente) y la marcada variabilidad entre pacientes en los valores determinados para los parámetros farmacocinéticos del irinotecan y el SN-38 .

Estudios de Estados Unidos

Los parámetros farmacocinéticos del irinotecan y del SN-38, fueron determinados en 2 estudios pediátricos de tumores sólidos, en niveles de dosis de 50 mg/m² (infusión de 60-min, n=48) y 125 mg/m² (infusión de 90-min, n=6). La depuración del irinotecan (media \pm D.E.) fue $17,3 \pm 6,7$ L/h/m² para la dosis de 50 mg/m² y $16,2 \pm 4,6$ L/h/m² para la dosis de 125 mg/m², que son un poco mayores que las de los adultos. En niños se observó una acumulación mínima del irinotecan y del SN-38, con regímenes de dosificación diarios [diariamente x 5 cada 3 semanas ó (diariamente x 5) x 2 semanas, cada 3 semanas]. Un hallazgo de que los valores de ABC de SN-38 normalizados por las dosis fueron comparables entre adultos y niños no guardó concordancia con el incremento de la depuración del irinotecan observada en los niños y quizá reflejó la marcada variabilidad entre pacientes (los valores %CV para el ABC de SN-38 fueron d 84 a 120%). En verdad, la exposición a SN-38 en niños fue aproximadamente 30% más baja que en adultos cuando se hizo la comparación sin tener en cuenta la variabilidad de los datos.

Estudios europeos

La farmacocinética del irinotecan y sus principales metabolitos se investigó en niños con tumores sólidos en un estudio de Fase I en niveles de dosis de 200 a 720 mg/m² (infusión de 2 horas, n = 77). La exposición sistémica al irinotecan, SN-38, APC, y NPC fue proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos del irinotecan y sus metabolitos demostraron una marcada variabilidad entre pacientes con valores (media \pm DE) de depuración plasmática del irinotecan de 18 ± 8 L/h/m²

y volumen de distribución en el estado de equilibrio de 104 ± 84 L/m². La depuración del irinotecan fue 26% más baja en adolescentes que en niños y las exposiciones a SN-38 y SN-38G normalizadas por dosis fueron de 52% y 105% más altas en adolescentes que en niños, respectivamente. La depuración del irinotecan fue más alta y los valores normalizados para las dosis de la exposición a SN-38, SN-38G y APC fueron más bajos en los niños que en los adultos

Se llevó a cabo un análisis de la farmacocinética poblacional del irinotecan en 83 niños y adolescentes con casos en recaída o refractarios de rabdomiosarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) incluido el meduloblastoma o el neuroblastoma que recibieron 600 mg/m² de irinotecan en infusión en una hora una vez cada 3 semanas como parte de un estudio de fase II. Los valores medios de la depuración y el ABC del irinotecan mostraron gran variabilidad entre e intra-individuos y fueron similares a los que se determinaron con la misma dosis en el estudio europeo de fase I en niños. .

Género. Aparentemente, la farmacocinética del irinotecan no es influida por el género .

Raza. No se ha evaluado la influencia de la raza sobre la farmacocinética del irinotecan.

Insuficiencia Hepática. (Ver la sección **4.2 Posología y método de administración, Poblaciones Especiales**). La depuración del irinotecan está disminuida en pacientes con disfunción hepática, mientras que la exposición relativa al metabolito activo SN-38 está aumentada. Las magnitudes de esos efectos son proporcionales al grado de deterioro hepático, medidos por los aumentos en las concentraciones séricas de bilirrubina total y transaminasas .

Insuficiencia Renal. La influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del irinotecan, no ha sido evaluada (Ver la sección **4.2 Posología y método de administración, Pacientes con la Función Renal Deteriorada**).

5.3 Información de Seguridad Preclínica

Toxicología

La toxicidad intravenosa aguda del irinotecan en animales se muestra abajo [142,143]. Se observó letalidad después de dosis intravenosas únicas de irinotecan, de aproximadamente 111 mg/Kg. en ratones y 73 mg/Kg. en ratas (aproximadamente 2,6 y 3,4 veces la dosis humana recomendada de 125 mg/m², respectivamente). La muerte se vio precedida por cianosis, temblores, distrés respiratorio y convulsiones. Los estudios de toxicidad subaguda, mostraron que el irinotecan afecta los tejidos de proliferación celular rápida (médula ósea, epitelio intestinal, timo, bazo, ganglios linfáticos y testículos) .

Tabla 14. Toxicidad aguda de Irinotecan IV en animales	
Especies	DL₅₀ (mg/Kg.)
Ratón	132-134
Rata	84-85
Perro	40-80

Carcinogenicidad / Mutagenicidad

No se han efectuado estudios de carcinogenicidad a largo plazo con irinotecan. Sin embargo, se administraron dosis intravenosas de 2 mg/Kg. o 25 mg/Kg. de irinotecan una vez por semana, durante 13 semanas en ratas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo una $C_{m\acute{a}x}$ y un ABC de irinotecan que fueron alrededor de 7,0 veces y 1,3 veces, respectivamente, los valores observados en pacientes que recibieron 125 mg/m²), dejándolas luego en recuperación durante 91 semanas. Bajo esas condiciones, hubo una tendencia lineal con la dosis, significativa para la incidencia de pólipos endometriales o uterinos y sarcomas estromales endometriales .

Ni el irinotecan, ni el SN-38, fueron mutagénicos en el ensayo *in vitro* de Ames . Sin embargo, en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica de células de hámster Chinos, el irinotecan produjo un incremento significativo en la incidencia de aberraciones cromosómicas, en forma dependiente de la concentración . Adicionalmente, en el ensayo *in vivo* de micronúcleo de ratón, una sola dosis intraperitoneal de irinotecan en el rango de dosis de 2,5 a 200 mg/kg, causó un incremento significativo y dependiente de la dosis en la formación de eritrocitos policromáticos micronucleados y una disminución en la proporción reticulocitos/eritrocitos en las células de la médula ósea .

Reproducción

No se observaron efectos adversos significativos sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo general, después de la administración intravenosa de irinotecan en dosis de hasta 6,0 mg/kg/día en ratas [157]. Sin embargo, después de la administración de dosis múltiples diarias de irinotecan, se evidenció atrofia de los órganos reproductores masculinos, tanto en roedores [144] con 20 mg/kg (que en estudios separados produjo una $C_{m\acute{a}x}$ y un ABC para el irinotecan de alrededor de 5 veces y 1 vez, respectivamente, los valores correspondientes observados en pacientes que recibieron 125 mg/m²), como en perros con 0,4 mg/kg (que en estudios separados produjo una $C_{m\acute{a}x}$ y un ABC para el irinotecan de alrededor de la mitad y 1/15^o, respectivamente, los valores correspondientes observados en pacientes que recibieron 125 mg/m²).

La radiactividad relacionada con el ^{14}C -irinotecan atravesó la placenta de ratas, después de la administración intravenosa de 10 mg/kg [158] (que en estudios separados produjo una $C_{\text{máx}}$ y un ABC para el irinotecan de alrededor de 3 y 0,5 veces, respectivamente, de los valores correspondientes a pacientes recibiendo 125 mg/m²). El irinotecan fue teratogénico en ratas, en dosis superiores a 1,2 mg/kg/día (que en estudios separados produjo una $C_{\text{máx}}$ y un ABC para el irinotecan de alrededor de 2/3 y 1/40^o, respectivamente, de los valores correspondientes a pacientes recibiendo 125 mg/m²) y en conejos en 6 mg/kg/día [160] (alrededor de la mitad de la dosis semanal recomendada para humanos expresada en mg/m²). Los efectos teratogénicos incluyeron varios tipos de anomalías externas, viscerales y esqueléticas. El irinotecan administrado a ratas madres durante el período subsiguiente a la organogénesis, a través del destete en dosis de 6 mg/kg/día, causó una disminución en la capacidad de aprendizaje y disminución de los pesos corporales en los descendientes .

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Incompatibilidades

A la solución de la infusión, no se le deben añadir otros medicamentos.

6.2 Precauciones especiales para la eliminación de un producto medicinal usado o materiales de desecho derivados de esos productos y otros manejos del producto

Instrucciones para el Uso y Manipulación

Preparación

El Irinotecan debe ser diluido para infundirlo en Solución de Dextrosa 5% para Inyección (preferida) ó en Solución de Cloruro de Sodio 0,9% para Inyección, hasta un rango de concentración final de 0,12 a 2,8 mg/mL. Una vez diluido debe administrarse en el menor tiempo posible.

Manipulación

Al igual que con otras drogas anticancerosas potencialmente tóxicas, se debe ser muy cuidadoso en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión de irinotecan. Se recomienda el uso de guantes. Si el Irinotecan entra en contacto con la piel, lavarla rápida y exhaustivamente con agua y jabón. Si el Irinotecan entra en contacto con membranas mucosas, lavarlas exhaustivamente con agua.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente, para detectar materia particulada y cambio de color, antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Inspeccione el contenido de los viales para

determinar materia particulada y repita la inspección nuevamente cuando extraiga el producto del vial hacia la jeringa.

.