

**IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO
SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL
Reg. ISP N° F-21562**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

**IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO
Solución Inyectable 100 mg/5mL**

COMPOSICIÓN

Cada mL de solución inyectable contiene:

Irinotecan Clorhidrato Trihidrato 20 mg

Excipientes: (Sorbitol, Acido láctico, Hidróxido de sodio, Agua para inyectables) c.s.

USO ADULTO

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Infusión Intravenosa

CLASIFICACIÓN: Antineoplásico

Precaución: Agente Citostático

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas: El clorhidrato de Irinotecan trihidratado es un agente antineoplásico de la clase de los agentes inhibidores de la topoisomerasa I, que contiene en la formulación el Irinotecan, un derivado semi sintético de la camptotecina, un alcaloide extraído de vegetales como, por ejemplo, la *Camptotheca acuminata* o sintetizada químicamente.

El compuesto es moderadamente soluble en agua y solventes orgánicos.

El Irinotecan pertenece a una clase de las camptotecinas, agentes quimioterapéuticos citotóxicos con un mecanismo de acción singular, ellos interactúan específicamente con la enzima topoisomerasa I inhibiéndola.

Las topoisomerasas son enzimas que mantienen la conformación tridimensional adecuada del ADN a través de la inducción reversible de la quiebra de la cadena simple. El Irinotecan y su metabolito activo SN-38 se unen al complejo ADN-topoisomerasa I e impiden la reunión de esta cadena simple.

El Irinotecan y su metabolito activo SN-38 se unen al complejo ADN-topoisomerasa I e impide la reunión de las cintas únicas. Investigaciones actuales sugieren que la citotoxicidad del Irinotecan es debido al daño en la cinta doble de ADN producido durante la síntesis de ADN, cuando las enzimas de replicación interactúan con el complejo terciario formado por la topoisomerasa I, ADN y por el Irinotecan o SN-38.

El Irinotecan es un precursor hidrosoluble del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 está formado desde el Irinotecan, por clivado de la unión carbamato entre la fracción camptotecina y la cadena lateral dipiperidina mediada por la carboxilesterasa. En linajes de células tumorales de humanos y roedores el SN-38 inhibe la topoisomerasa I con potencia aproximadamente 1.000 veces mayor que el Irinotecan. Tests de citotoxicidad *in vitro* mostraron que la potencia relativa del SN-38 varía de 2- a 2000- veces la del Irinotecan.

Sin embargo, los valores del área bajo la curva de concentración plasmática *versus* tiempo (AUC) para SN-38 son del 2% al 8% del Irinotecan. Noventa y cinco por ciento del SN-38 se une a las proteínas plasmáticas comparado a aproximadamente el 50% del Irinotecan. La contribución precisa del SN-38 para la actividad del Irinotecan es desconocida.

Ambos, Irinotecan y el SN-38, ocurren bajo forma activa de lactona y bajo forma inactiva como anión hidroxilácido. Entre las dos formas hay un equilibrio pH-dependiente, de tal manera que un pH ácido promueve la formación de la lactona, mientras que un pH más básico resulta en la forma aniónica del hidroxilácido.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción y Distribución: Después de la infusión intravenosa del producto en humanos, las concentraciones plasmáticas del Irinotecan decaen de forma multiexponencial, con una media vida

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL Reg. ISP N° F-21562

promedio de eliminación de cerca de 6 horas; siendo que la media vida promedio de eliminación del SN-38 es de cerca de 10 horas. La media vida de la lactona, forma activa del Irinotecan y la del SN-38, es similar a la observada en el Irinotecan total y en el SN-38, conforme la lactona y la forma hidroxilado están en equilibrio. Sobre la variación de la dosis recomendada de 50 a 350 mg/m², la AUC de Irinotecan aumenta linealmente con la dosis. Proporcionalmente, la AUC del SN-38 aumenta menos que la del Irinotecan con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 son alcanzadas, generalmente, dentro de 1 hora después del término de una infusión de 90 minutos del Irinotecan.

Los parámetros farmacocinéticos para el Irinotecan y para el SN-38 después de las infusiones de clorhidrato de Irinotecan trihidratado de 90 minutos de duración, en niveles de dosis de 125 a 340 mg/m², fueron determinados en dos estudios conducidos en pacientes con tumores sólidos y se encuentran condensados en la tabla 1:

Tabla 1: Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos Medios (+/- Desvío Estándar) del Irinotecan y SN-38 en Pacientes con Tumores Sólidos

Dosis (mg/m ²)	Irinotecan						SN-38		
	C _{máx} (ng/ml)	ASC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	T ^{1/2} (h)	V área (l/m ²)	CL (l/h/m ²)	C _{máx} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	T ^{1/2} (h)	
125 (N=64)	1.660 +/- 797	10.220 +/- 3.270	5,8 ^a +/- 0,7	110 +/- 48,5	13,3 +/- 6,01	26,3 +/- 11,9	229 +/- 108	10,4 ^a +/- 3,1	
340 (N=6)	3.392 +/- 874	20.604 +/- 6.027	11,7 ^b +/- 1,0	234 +/- 69,6	13,9 +/- 4,00	56,0 +/- 28,2	474 +/- 245	21,0 ^b +/- 4,3	

C_{máx} - Concentración plasmática máxima

AUC₀₋₂₄ - Área bajo la curva tiempo-concentración plasmática del intervalo de 0 a 24 horas después del término de la infusión de 90 minutos.

T^{1/2} - Media vida de eliminación

V_{área} - Volumen de distribución.

CL - Depuración sistémica total

a - muestras del plasma colectadas por 24 horas después del término de la infusión de 90 minutos.

b - muestras del plasma colectadas por 48 horas después del término de la infusión de 90 minutos. Debido al largo período de colecta, esos valores reflejen de manera más exacta las medias vidas terminales de eliminación del Irinotecan y del SN-38.

El Irinotecan presenta unión moderada a las proteínas plasmáticas (de 30 a 68%). El SN-38 es altamente relacionado a las proteínas plasmáticas en humanos (aproximadamente un 95%). La principal proteína plasmática de unión de ambos es la albúmina.

Metabolismo y Excreción: La conversión metabólica del Irinotecan en metabolito activo SN-38, está mediada por las enzimas carboxilesterasa y ocurre principalmente en el hígado. El SN-38 está conjugado predominantemente por la enzima transferasa glucuronosil-UDP 1A1 (UGT1A1) formando un metabolito glucoronido (SN-38-glucoronido). La actividad UGT1A1 está reducida en individuos con polimorfismo genético que lleva a la reducción de la actividad enzimática tal como el polimorfismo UGT1A1*28. El SN-38 glucoronido tuvo 1/50 a 1/100 de la actividad del SN-38 en estudios de citotoxicidad utilizando dos líneas de células *in vitro*.

La eliminación del Irinotecan aún no fue completamente elucidada en humanos. La excreción urinaria del Irinotecan es 11% a 20%; SN-38 < 1% y SN-38-glucoronido 3%. La excreción urinaria y biliar acumulada de Irinotecan y de sus metabolitos (SN-38 y SN-38-glucoronido), por un período de 48 horas después de la administración de Irinotecan, en dos pacientes, varió de aproximadamente 25% (100 mg/m²) a 50% (300 mg/m²).

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes Ancianos: La farmacocinética del Irinotecan administrado en esquema posológico semanal fue evaluada en un estudio prospectivo con 183 pacientes para evaluar el efecto de la edad con relación a la

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL Reg. ISP N° F-21562

toxicidad del Irinotecan. Los resultados de los estudios indicaron que no hay diferencia en la farmacocinética del Irinotecan, SN-38 y SN-38 glucoronido en pacientes < 65 años cuando son comparados con pacientes ≥ 65 años. En un estudio no prospectivo con 162 pacientes para evaluar el efecto de la edad, fueron observadas diferencias menores (menos del 18%), pero estadísticamente significativas, en los parámetros farmacocinéticos dosis-normalizada del Irinotecan en pacientes < 65 años cuando son comparados con pacientes ≥ 65 años. Aunque la AUC₀₋₂₄ dosis-normalizada para el SN-38 en pacientes ≥ 65 años fue 11% mayor que en pacientes < 65 años, esa diferencia no fue estadísticamente significativa.

Pacientes Pediátricos: La farmacocinética de Irinotecan y sus principales metabolitos en la población pediátrica fue investigada en estudios clínicos conducidos en EE. UU., y en Europa. Generalmente, resultados y conclusiones generales considerando la farmacocinética del Irinotecan fueron comparables en los estudios americanos y europeos. Cualquier diferencia en los resultados entre esos estudios son, probablemente achacables a las diferencias en las dosis investigadas (20 a 200 mg/m² y 200 a 720 mg/m² en los estudios americanos y europeos, respectivamente) y en la variabilidad de los valores interpacientes determinada para los parámetros farmacocinéticos del Irinotecan y del SN-38.

ESTUDIOS AMERICANOS

Parámetros farmacocinéticos del Irinotecan y del SN-38 fueron determinados en 2 estudios pediátricos en tumores sólidos con dosis de 50 mg/m² (infusión de 60 minutos, n=48) y 125 mg/m² (infusión de 90 minutos, n=6). El *clearance* del Irinotecan fue 17,3 ± 6,7 l/h/m² (media ± desviación estándar) para la dosis de 50 mg/m² y 16,2 ± 4,6 l/h/m² para la dosis de 125 mg/m², que es un poco más grande que en adultos. En niños, que recibieron el Irinotecan 1 vez/día por 5 días cada 3 semanas o 1 vez/día por 5 días por 2 semanas cada 3 semanas, se observó acumulación mínima de Irinotecan y SN-38 (vea ítem “Advertencias – Poblaciones Especiales”). El resultado en el que los valores de AUC de SN-38 dosis-normalizada fueron comparables entre adultos y niños fue inconsistente con el aumento del *clearance* de Irinotecan observado en la población pediátrica y al 120%). De hecho, la exposición de SN-38 en pacientes pediátricos fue aproximadamente un 30% menor que en adultos cuando una comparación fue hecha sin considerar la variabilidad de los datos.

ESTUDIOS EUROPEOS

La farmacocinética del Irinotecan y sus principales metabolitos fue investigada en pacientes pediátricos con tumores sólidos en estudio fase I en las dosis de 200 a 720 mg/m² (infusión de 2 horas, n=77). La exposición sistémica del Irinotecan, SN-38, APC (7-etil-10-[4-N-(5-ácido aminopentóico)-1-piperidino]-carboniloxicamptotecina) y NPC [7-etil-10-(4-amino-1-piperidino)-carboniloxicamptotecina] fue dosis- -proporcional. Parámetros farmacocinéticos del Irinotecan y sus metabolitos demostraron variabilidad interpacientes con valores (media ± desviación estándar) para *clearance* plasmático del Irinotecan de 18 ± 8 l/h/m² y volumen de distribución en el estado de equilibrio de 104 ± 84 l/m². El *clearance* de Irinotecan fue un 26% menor en adolescentes que en niños y exposiciones de SN-38 dosis-normalizada y SN-38G fueron 52% y 105% mayores en adolescentes que en niños, respectivamente. El *clearance* de Irinotecan fue mayor y valores dosis-normalizadas para exposiciones de SN-38, SN-38G y APC fueron menores en la población pediátrica que en la de adultos.

Un análisis farmacocinético de Irinotecan en la población fue realizada en 83 niños y adolescentes con rhabdomyosarcoma refractaria o reincidente, tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) incluyendo meduloblastoma o neuroblastoma recibiendo 600 mg/m² de Irinotecan en infusiones de 1 hora 1 vez a cada 3 semanas como parte de un estudio fase II. Valores medios para *clearance* y AUC de Irinotecan demostraron una gran variabilidad inter e intraindividual y fueron similares a los determinados en la misma dosis en el estudio pediátrico europeo de fase I.

Sexo: La farmacocinética del Irinotecan no parece estar influenciada por el sexo.

Raza: La influencia de la raza en la farmacocinética del Irinotecan no fue evaluada.

Insuficiencia hepática: El *clearance* del Irinotecan está disminuido en pacientes con disfunción hepática mientras la exposición relativa al metabolito activo SN-38 está aumentada. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de comprometimiento del hígado, evaluado por las elevaciones en la concentración sérica de bilirrubina total y transaminasas (vea ítem Posología y Modo de Empleo - Poblaciones Especiales).

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO

SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Reg. ISP N° F-21562

Insuficiencia renal: No fue evaluada la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del Irinotecan (vea ítem Posología y Modo de Empleo - Pacientes con Insuficiencia Renal).

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICOS

Toxicología: La toxicidad aguda intravenosa de Irinotecan en animales está mostrada a continuación. Después de dosis intravenosas únicas de aproximadamente 111 mg/kg en ratoncitos y 73 mg/kg en ratones (aproximadamente 2,6 y 3,4 veces la dosis recomendada para humanos de 125 mg/m², respectivamente) los animales evolucionaron para el deceso.

Las muertes fueron precedidas de cianosis, temblores, angustia respiratoria y convulsiones. Estudios de toxicidad subaguda mostraron que Irinotecan afecta tejidos con rápida proliferación celular (medula ósea, epitelio intestinal, timo, bazo, nodos linfáticos y testículos).

Especie	DL 50 (mg/kg)
Ratoncito	132-134
Ratones	84-85
Perros	40-80

Carcinogenicidad y Mutagenicidad: No fueron conducidos estudios de carcinogenicidad a largo plazo con Irinotecan. Sin embargo, fueron realizados bioensayos con ratones recibiendo por vía IV dosis de 2 mg/kg o 25 mg/kg, 1 vez por semana,

durante 13 semanas, con un período posterior de observación de 91 semanas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo una Cmáx y una AUC para el Irinotecan cerca de 7,0 veces y 1,3 veces los valores respectivos en pacientes que recibieron 125 mg/m²). En esas condiciones, hubo un aumento lineal significativo en la incidencia de sarcoma y pólipos del estroma uterino. El Irinotecan y el SN-38 no fueron mutagénicos en el análisis de Ames *in vitro*. Sin embargo, en pruebas *in vitro* en células ovarianas de hámster chino, el Irinotecan produjo un aumento significativo en la incidencia de aberraciones cromosómicas de manera dependiente. Adicionalmente, en tests *in vivo* en ratoncito, una dosis única intraperitoneal de Irinotecan variando entre 2,5 a 200 mg/kg, causó un aumento significativo y dependiente en los micronúcleos policromáticos eritrocíticos y una disminución en la tasa de reticulocítico/eritrocítico en las células de la medula ósea.

Reproducción: No fueron observados efectos adversos significativos sobre la fertilidad y desempeño reproductivo general después de la administración de Irinotecan, por vía intravenosa, en dosis de hasta 6 mg/kg/día en ratones. Sin embargo, después de dosis diarias múltiples de Irinotecan se observó atrofia de los órganos reproductores de los machos, tanto en roedores en la dosis de 20 mg/kg (que, en estudios separados, produjo una Cmáx y un área bajo la curva para el Irinotecan cerca de 5 veces y 1 vez, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes que recibieron 125 mg/m² semanalmente) como en perros en la dosis de 0,4 mg/kg (que, en estudios separados, produjo una Cmáx y una área bajo la curva para el Irinotecan cerca de mitad y una vez y media, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes que recibieron 125 mg/m² semanalmente).

Radiactividad relacionada al ¹⁴C-Irinotecan atraviesa la placenta de ratas después de la administración intravenosa de 10 mg/kg (que, en estudios separados produjo una Cmáx y AUC del Irinotecan cerca de 3 y 0,5 veces, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes recibiendo 125 mg/m²). El Irinotecan

fue teratogénico en ratones con dosis mayores que 1,2 mg/kg/día (que, en estudios separados produjo Cmáx y AUC cerca de 2/3 y 1/40, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes recibiendo 125 mg/m²) y en conejos a 6 mg/kg/día (cerca de 1,5 de la dosis humana recomendada semanalmente en la base mg/m²). Efectos teratogénicos incluyen una variedad de anormalidades externas, viscerales y esqueléticas. El Irinotecan administrado a ratas durante el período después de la organogénesis hasta el destete en dosis de 6 mg/kg/día causó disminución de la habilidad de aprendizaje y disminuyó la ganancia de peso corporal de las ratas de la camada.

RESULTADOS DE EFICACIA

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL Reg. ISP N° F-21562

Cáncer colorrectal: Fueron realizados estudios clínicos con la administración de Irinotecan en combinación con 5-fluorouracila (5-FU) y leucovorin (LV) y como agente único. Cuando usado como un componente del esquema combinado, Irinotecan fue usado con un esquema semanal de "bolus" de 5-FU/LV o en un esquema a cada 2 semanas de infusión de 5-FU/LV. El esquema semana, y el esquema a cada 3 semanas fueron usados con el Irinotecan como agente único.

Tratamiento de 1ª línea en combinación con 5-FU/LV: Dos estudios fase III, randomizados, multinacionales, soportan el uso clorhidrato de Irinotecan trihidratado como tratamiento de la línea en pacientes con carcinoma metastático del colon y recto. En cada uno de los estudios, la combinación de Irinotecan y 5-FU/LV fue comparada a 5-FU/LV aislado. El estudio 1 comparó la combinación de Irinotecan con 5-FU/LV en "bolus" en esquema semanal con un régimen estándar de 5-FU/LV en "bolus", administrado por 5 días a cada 4 semanas. El estudio 2 evaluó 2 diferentes esquemas de administración de 5-FU/LV infusional, con o sin Irinotecan. En ambos estudios, la combinación de Irinotecan + 5-FU/LV resultó en significativa mejora de las tasas de respuestas objetivas, tiempo para progresión del tumor y sobrevida, comparado al que usó 5-FU/LV aisladamente. La tabla abajo destaca los principales resultados de eficacia:

Tabla 2: Resultados de Eficacia: Esquema de Dosis Semanal

	ESTUDIO 1		ESTUDIO 2	
	Irinotecan + 5FU/LV en "bolus" semanalmente, x 4, a cada 6 semanas	5-FU/LV en "bolus" diariamente, x 5, a cada 4 semanas	Irinotecan + 5-FU/LV infusional	5-FU/LV infusional
Nº. de pacientes	231	226	198	187
Respuesta Objetiva Tumoral Confirmada (%)	39 (p < 0,0001)	21	35 (p < 0,005)	22
Tiempo para Progresión del Tumor Mediano (meses)	7,0 (p = 0,004)	4,3	6,7 (p < 0,001)	4,4
Sobrevida Mediana (meses)	14,8 (p < 0,05)	12,6	17,4 (p < 0,05)	14,1

Esquema de dosis semanal: Datos de 3 estudios abiertos, con agente único, involucrando 304 pacientes en 59 centros, soportan el uso de clorhidrato de Irinotecan trihidratado en el tratamiento de pacientes con cáncer metastático de colon y recto que recurrieron o progresaron después del tratamiento con 5-FU/LV. Estos estudios fueron dibujados para evaluar la tasa de respuesta tumoral y no suministraron informaciones acerca del beneficio clínico actual, como los efectos sobre la sobrevida y síntomas relacionados a la enfermedad. En todos los estudios, el clorhidrato de Irinotecan trihidratado fue administrado en ciclos de 6 semanas, consistiendo en 1 infusión semanal durante 90 minutos (con dosis de 100 mg/m², 125 mg/m² y 150 mg/m² por infusión) por 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso. En el análisis ITT de los datos agrupados de los 3 estudios, 193 de los 304 pacientes iniciaron la terapia con la dosis recomendada de 125 mg/m². Entre esos pacientes, la tasa de respuesta global fue del 15% (2 respuestas completas y 27 respuestas parciales). La mayoría de las respuestas fue observada en los primeros 2 ciclos de tratamiento y la duración mediana de la respuesta fue de 5,8 meses. La respuesta no varió con relación al sexo, edad (menores y mayores de 65 años), presencia de metástasis únicas o múltiples, localización del tumor primario (colon vs. recto) e irradiación previa.

Esquema de dosis a cada 3 semanas: Dos estudios multicéntricos y randomizados soportan el uso de Irinotecan en el esquema a cada 3 semanas en pacientes con cáncer colorrectal metastático que recurrió o progresó después del tratamiento con 5-FU/LV. En el primer estudio, el tratamiento de 2ª línea con Irinotecan + Mejores Cuidados de Soporte (MCS) fue comparado con los MCS aisladamente. En el segundo estudio, el tratamiento de 2ª línea con Irinotecan fue comparado con 5-FU/LV en infusión. En ambos estudios, los pacientes recibieron el Irinotecan en una dosis inicial de 350 mg/m² en infusión, durante 90 minutos, una vez a cada 3 semanas. Un total de 535 pacientes fueron randomizados en los 2 estudios. Los estudios demuestran una ventaja de sobrevida significativa para el Irinotecan cuando comparado con los

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL Reg. ISP N° F-21562

MCS ($p=0,0001$) y con la terapia con 5-FU/LV ($p=0,035$). En el estudio 1, la sobrevida mediana para los pacientes tratados con Irinotecan fue de 9,2 meses comparada a 6,5 meses para los pacientes que recibieron los MCS. En el estudio 2, la sobrevida mediana para los pacientes tratados con Irinotecan fue de 10,8 meses comparada con 8,5 meses para los pacientes que recibieron 5-FU/LV infusional. Además de la sobrevida, la utilización de Irinotecan fue positiva en otros aspectos como en el tiempo para apareamiento de dolor, tiempo para deterioro del PS, tiempo para pérdida de peso > 5% y en algunos ítems de la evaluación de calidad de vida.

CÁNCER DE PULMÓN

Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (CPCNP): El Irinotecan, particularmente en regímenes de combinación (por ejemplo, cisplatina, cisplatina/vindesida, etoposídeo), mostró eficacia antitumoral en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Tasas de respuesta de hasta un 54% fueron observadas en pacientes tratados con el régimen Irinotecan/cisplatina.

Datos en monoterapia: la utilización semanal de Irinotecan (100 mg/m^2) produjo tasas de respuesta de aproximadamente el 30% (apenas Respuestas Parciales-RP) en pacientes previamente no tratados con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), con una duración mediana de respuesta de 15 semanas.

Datos en combinación: una tasa de respuesta del 52% (1 RC; 32 RP) fue obtenida con la combinación de Irinotecan y cisplatina en el CPCNP avanzado. En ese estudio de fase II, 70 pacientes fueron incluidos y la posología utilizada del Irinotecan fue de 60 mg/m^2 en el d1, d8 y d15, cada 4 semanas. La dosis de cisplatina utilizada fue de 80 mg/m^2 en el d1, cada 21 días. La duración mediana de respuesta fue de 19 semanas y la sobrevida mediana fue de 44 semanas. El tiempo para alcanzar la remisión fue, en promedio, de 28 días.

Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (CPCP):

Datos en monoterapia: en estudios pequeños, el tratamiento con Irinotecan como agente único (100 mg/m^2 por semana) produjo una alta tasa de respuestas objetivas (33% a 47%) en pacientes con CPCP previamente tratados, recidivados o refractarios. Una tasa de respuesta del 50% fue observada en los pacientes previamente no tratados.

Datos en combinación: en un estudio fase III, el esquema de Irinotecan + cisplatina fue comparado al esquema etoposídeo + cisplatina en el tratamiento de pacientes con CPCP extensivo ($n=154$). El esquema con Irinotecan resultó en una mayor sobrevida significativa (12,8 meses vs. 9,4 meses, $p=0,002$) y una mayor tasa de respuesta tumoral global (84,4% vs. 67,5%, $p=0,02$). La sobrevida en 1 y 2 años también fue significativamente mayor en el régimen con el Irinotecan (sobrevida 1 año: 58,4% vs. 37,7%; sobrevida en 2 años: 19,5% vs. 5,2%). El tamaño del muestreo propuesto inicialmente en ese estudio era de 230 pacientes, pero el estudio fue interrumpido precozmente, pues en el análisis interino ya se demostró una diferencia significativa en la sobrevida global.

Cáncer de cuello de útero: Un estudio de fase II evaluó el uso de clorhidrato de Irinotecan trihidratado + cisplatina en el tratamiento de 1ª línea del cáncer de cuello de útero avanzado. En ese estudio, fueron evaluadas 29 mujeres. La dosis de Irinotecan utilizada fue de 60 mg/m^2 en el d1, d8 y d15, cada 4 semanas, mientras la dosis de cisplatina fue de 60 mg/m^2 en el d1, cada 4 semanas. La respuesta global en ese estudio fue del 59% (7% de RC y 52% de RP), con sobrevida mediana de 27,7 meses.

Cáncer de ovario: El clorhidrato de Irinotecan trihidratado fue evaluado en el tratamiento de 2ª línea del cáncer recurrente de ovario en asociación a la cisplatina. En un estudio fase II, 25 pacientes fueron tratados con la asociación de clorhidrato de Irinotecan trihidratado: 50 o 60 mg/m^2 en el d1, d8 y d15, cada 4 semanas y cisplatina: 50 o 60 mg/m^2 en el d1, cada 4 semanas. La respuesta global de tratamiento fue del 40%, con 2 respuestas completas y 8 respuestas parciales. La sobrevida mediana alcanzada en ese estudio fue de 12 meses.

Cáncer de estómago: Datos en monoterapia: en pacientes con cáncer gástrico avanzado previamente tratados o vírgenes de tratamiento, el uso de Irinotecan como agente único en la dosis de 100 mg/m^2 /semana o 150 mg/m^2 cada 2 semanas, promovió un 23% de respuesta parcial (33% en pacientes vírgenes de tratamiento).

Datos en combinación: la utilización conjunta de Irinotecan y cisplatina produjo tasa de respuesta global del 48% (1 RC; 20RP) en pacientes con cáncer gástrico metastático ($n=44$). La dosis de Irinotecan utilizada fue

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL Reg. ISP N° F-21562

de 70 mg/m², administrada en el d1 y d15 cada 4 semanas; la dosis de cisplatina utilizada fue de 80 mg/m², administrada en el d1 cada 4 semanas. El tiempo mediano para respuesta fue de 40 días y la duración mediana de respuesta fue de 176 días. La sobrevida mediana de los pacientes fue de 272 días.

INDICACIONES

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado solución inyectable está indicado como agente único o combinado en el tratamiento de pacientes con:

- Cáncer gástrico inoperable o recurrente.
- El Irinotecan en combinación Cetuximab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión de receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), después del fracaso de una terapia citotóxica que contenga Irinotecan.
- El Irinotecan en combinación con 5-FU, Ácido Folínico (AF) y Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto.

CONTRAINDICACIONES

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado está contraindicado a pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a cualquier componente de la fórmula (vea ítem Advertencias y Precauciones - Reacciones de Hipersensibilidad).

MODO DE EMPLEO Y CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DESPUÉS DE ABIERTO

Precauciones en la Preparación y Administración: Así como ocurre con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado en el manejo y preparación de soluciones para infusión con clorhidrato de Irinotecan trihidratado. ***Se recomienda la utilización de guantes.***

En caso de que la solución de clorhidrato de Irinotecan trihidratado entre en contacto con la piel, lávela inmediata y cuidadosamente con agua y jabón. En caso de que el producto entre en contacto con membranas mucosas, enjuague cuidadosamente con agua. **Existen varias directrices publicadas a respecto del manejo y descarte de agentes antineoplásicos.**

Se debe inspeccionar visualmente el contenido del frasco-ampolla en cuanto a la presencia de material particulado y coloración, antes de la administración, y repetir esa inspección en el momento de la transferencia de la solución del frasco-ampolla para la jeringa.

Preparación y Estabilidad de la Solución para Infusión: Clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser diluido antes de la infusión. El producto debe ser diluido, de preferencia, en suero glucosado al 5% o solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, para alcanzar una concentración final de 0,12 a 2,8 mg/mL. La solución es física y químicamente estable por hasta 24 horas en temperatura ambiente (entre 15 y 30°C) y en luz ambiente fluorescente. Las soluciones diluidas en suero glucosado al 5%, mantenidas bajo refrigeración (aproximadamente entre 2 y 8°C) y protegidas de luz, permanecen física y químicamente estables por 48 horas. No se recomienda la refrigeración de soluciones diluidas con cloruro de sodio al 0,9%, debido a la baja y esporádica incidencia de material particulado visible. Se debe evitar la congelación del producto y de soluciones con clorhidrato de Irinotecan trihidratado ya que puede ocurrir precipitación del fármaco. Debido a la posible contaminación microbiana durante la dilución, se recomienda la utilización de la solución pronta dentro de 24 horas, cuando es mantenida bajo refrigeración (entre 2 y 8°C); o dentro de 6 horas, cuando es mantenida a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C). **No se debe añadir otros fármacos a la solución de infusión.**

Cuidados Especiales de Manejo y Almacenamiento: El frasco-ampolla debe ser inspeccionado en cuanto a daños y señales visibles de vaciamientos antes del uso. Si está dañado, incinere el frasco-ampolla sin abrirlo. Clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser almacenado bajo temperatura ambiente (entre 15 y 30°C), protegido de la luz. Los frascos con el medicamento acabado deben ser protegidos de la luz, mantenidos dentro del estuche hasta su utilización. El medicamento no debe ser congelado, tampoco cuando es diluido. **Descartar debidamente cualquier solución no utilizada.**

Incompatibilidades: Otros fármacos no deben ser añadidos a la solución lista para infusión.

POSOLOGÍA

Cada mL de la solución inyectable contiene 20 mg de clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL Reg. ISP N° F-21562

Todas las dosis de clorhidrato de Irinotecan trihidratado deben ser administradas en infusión intravenosa a lo largo de 30 a 90 minutos.

A) Tratamiento de la neoplasia colorrectal

A.1.-Esquemas posológicos como agente único: Esquemas posológicos como agente único fueron extensivamente estudiados en la neoplasia colorrectal metastática. Estos regímenes pueden ser usados en el tratamiento de pacientes con otras indicaciones de cáncer (vea ítem Indicaciones).

Dosis inicial:

-Esquema Posológico Semanal: la dosis inicial recomendada de clorhidrato de Irinotecan trihidratado como agente único es de 125 mg/m². Una dosis inicial menor puede ser considerada (por ej., 100 mg/m²) para pacientes con una de las siguientes condiciones: radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2, niveles aumentados de bilirrubina o neoplasia gástrica.

El tratamiento debe ser realizado en ciclos repetidos de 6 semanas, comprendiendo infusión semanal por 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso. Se recomienda que las dosis posteriores sean ajustadas a un valor máximo de 150 mg/m² o mínimo de 50 mg/m², con incrementos de 25 mg/m² a 50 mg/m², dependiendo de la tolerancia individual al tratamiento de cada paciente (vea tabla 5).

-Esquema Posológico de 1 vez cada 2 semanas: la dosis inicial usual recomendada de clorhidrato de Irinotecan trihidratado es de 250 mg/m² cada 2 semanas, por infusión intravenosa. Una dosis inicial menor puede ser considerada (por ej., 200 mg/m²) para pacientes con cualquiera una de las siguientes condiciones: edad de 65 años o más, radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2, niveles aumentados de bilirrubina o neoplasia gástrica.

-Esquema Posológico de 1 vez cada 3 semanas: la dosis inicial usual recomendada de clorhidrato de Irinotecan trihidratado para el esquema posológico de 1 dosis cada 3 semanas es de 350 mg/m² por infusión intravenosa. Una dosis inicial menor puede ser considerada (por ej., 300 mg/m²) para pacientes con cualquiera una de las siguientes condiciones: edad de 65 años o más, que recibieron radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2, niveles aumentados de bilirrubina o neoplasia gástrica.

Dosis subsiguientes deben ser ajustadas para 200 mg/m², con incrementos de 50 mg/m², dependiendo de la tolerancia individual del paciente al tratamiento (vea tabla 5).

Mientras el paciente no desarrolle un efecto tóxico intolerable, el tratamiento con ciclos terapéuticos adicionales de clorhidrato de Irinotecan trihidratado puede ser continuado indefinidamente, hasta que los pacientes puedan lograr un beneficio clínico.

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes con Disfunción Hepática: En pacientes con disfunción hepática, las siguientes dosis iniciales son recomendadas (tablas 3 y 4):

Tabla 3 – Esquema posológico como agente único semanal:

Concentración de bilirrubina sérica total	Concentración sérica TGO/TGP	Dosis inicial (mg/m ²)
1,5-3,0 x PRAN	≤ 5,0 x PRAN	60
3,1-5,0 x PRAN	≤ 5,0 x PRAN	50
< 1,5 x PRAN	5,1-20,0 x PRAN	60
1,5-5,0 x PRAN	5,1-20,0 x PRAN	40

* PRAN - Patrón de referencia arriba de lo normal

Tabla 4 – Esquema posológico de 1 vez a cada 3 semanas:

Concentración de bilirrubina sérica total	Dosis inicial (mg/m ²)
1,5-3,0 x PRAN	200
> 3,0 x PRAN	No recomendado ^a

^a La seguridad y la farmacocinética del clorhidrato de Irinotecan trihidratado administrado 1 vez cada 3 semanas no fue definida en pacientes con bilirrubina > 3,0 x Patrón de Referencia Arriba del Normal (PRAN) y este esquema no es recomendado a estos pacientes.

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL Reg. ISP N° F-21562

Pacientes con Disfunción Renal: Estudios en esta población no fueron conducidos (vea ítem Características Farmacológicas – Propiedades Farmacocinéticas – Poblaciones Especiales). Por lo tanto, se debe tener cautela en pacientes con disfunción renal. El clorhidrato de Irinotecan trihidratado no es recomendado para el uso en pacientes bajo diálisis.

A.2.-Esquemas Posológicos en Combinación:

Dosis Inicial: Clorhidrato de Irinotecan trihidratado en conjunto con 5-fluoruracila (5-FU) y folinato de calcio: recomendado para uso en pacientes con neoplasia colorrectal metastática.

La dosis inicial recomendada es de 125 mg/m² de clorhidrato de Irinotecan trihidratado, 500 mg/m² de 5-FU, y 20 mg/m² de folinato de calcio. Dosis iniciales menores pueden ser consideradas para el clorhidrato de Irinotecan trihidratado (por ej., 100 mg/m²) y 5-FU (por ej., 400 mg/m²) para los pacientes con cualquiera una de las siguientes condiciones: edad de 65 años o más o que recibieron radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2 o que presentan niveles aumentados de bilirrubina o neoplasia gástrica. El tratamiento debe ser dado en ciclos repetidos de 6 semanas, incluyendo tratamiento semanal por 4 semanas, seguido de un reposo de 2 semanas.

B) Tratamiento de los otros tipos de neoplasias

B.1.-Esquemas posológicos como agente único: Tres esquemas posológicos son recomendados para el tratamiento de otros tipos de neoplasias (vea ítem Indicaciones). El esquema A debe ser utilizado en el tratamiento de la neoplasia pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, neoplasia de la mama inoperable o recurrente y carcinoma de células escamosas de la piel. Los esquemas A y B deben ser empleados en el tratamiento de neoplasia de cuello de útero, neoplasia de ovario, neoplasia gástrica recurrente o inoperable y neoplasia colorrectal (recurrente o inoperable). El esquema C debe ser utilizado en el tratamiento de linfomas malignos (linfomas no-Hodgkin).

Esquema A: Administración de 100 mg/m² de clorhidrato de Irinotecan trihidratado a adultos normales, 1 vez por semana, por 3 a 4 semanas, por infusión intravenosa, seguida de reposo de por lo menos 2 semanas. Ese curso de la terapia es entonces repetido.

Esquema B: Administración de 150 mg/m² de clorhidrato de Irinotecan trihidratado a adultos normales, 1 vez al día, cada 2 semanas, 2 o 3 veces, por infusión intravenosa, seguida de reposo de por lo menos 3 semanas. Ese curso de la terapia es entonces repetido.

Esquema C: Administración de 40 mg/m² de clorhidrato de Irinotecan trihidratado, 1 vez al día, por 3 días consecutivos, por infusión intravenosa. Repetir las administraciones en ciclos semanales, por 2 o 3 semanas consecutivas, seguidas de reposo de por lo menos 2 semanas. Ese curso de la terapia es entonces repetido.

B.2.-Esquemas Posológicos en Combinación

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado en combinación con la cisplatina: Clorhidrato de Irinotecan trihidratado fue estudiado en combinación con la cisplatina para la neoplasia de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, neoplasia de cuello de útero, neoplasia gástrica y neoplasia de esófago. Ese esquema puede ser utilizado en el tratamiento de pacientes con otros tipos indicados de neoplasia, excepto para la neoplasia colorrectal (vea ítem Indicaciones).

La dosis recomendada para inicio de tratamiento es de 65 mg/m² de clorhidrato de Irinotecan trihidratado y 30 mg/m² de cisplatina. Una dosis menor inicial de clorhidrato de Irinotecan trihidratado (por ej., 50 mg/m²) puede ser considerada para pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: edad de 65 años o más, radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2, niveles aumentados de bilirrubina o neoplasia gástrica. El tratamiento debe ser dado en ciclos repetidos de 6 semanas, incluyendo tratamiento semanal por 4 semanas, seguido de un reposo de 2 semanas.

Duración del tratamiento: Tanto para el esquema de agente único como para el combinado, el tratamiento con ciclos adicionales de clorhidrato de Irinotecan trihidratado puede ser continuado indefinidamente en pacientes que logren una respuesta tumoral o en pacientes cuya neoplasia permanezca estable. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para toxicidad y deben ser retirados de la terapia si

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL Reg. ISP N° F-21562

ocurre toxicidad inaceptable que no responda a la modificación de la dosis y atenciones rutinarias de soporte.

Recomendaciones para ajustes posológicos: La Tabla 5 describe las modificaciones posológicas recomendadas durante un ciclo de tratamiento y en el inicio de cada ciclo subsiguiente de tratamiento para el esquema posológico como agente único. Esas recomendaciones se basan en los efectos tóxicos observados comúnmente con la administración de ese producto. Para modificaciones al inicio del ciclo subsiguiente de terapia, la dosis de clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser disminuida a la dosis inicial del ciclo anterior. El tratamiento programado semanal con clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser interrumpido cuando ocurran efectos tóxicos intolerables o de grado 3 o 4. Las modificaciones posológicas para efectos tóxicos hematológicos (por ej., leucopenia, anemia o trombocitopenia) durante una sesión de tratamiento son las mismas recomendadas que para la neutropenia. En el inicio de una sesión de tratamiento subsiguiente, la dosis del producto debe ser reducida con base al peor grado de toxicidad observada en la sesión previa. Una nueva sesión de tratamiento no debe ser iniciada hasta que el número de granulocitos haya alcanzado $\geq 1.500/\text{mm}^3$, el número de plaquetas haya alcanzado $\geq 100.000/\text{mm}^3$ y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto completamente. El tratamiento debe ser postergado por 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de efectos tóxicos relacionados con el tratamiento. Si el paciente no se recupera después de una prórroga de 2 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Se recomienda que los pacientes reciban agentes antieméticos como premedicación (vea ítem Advertencias y Precauciones - Náuseas y Vómitos).

Las modificaciones de dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo subsiguiente de terapia con Irinotecan, 5-FU y folinato de calcio están descritas en la Tabla 6.

Las modificaciones de dosis para Irinotecan y cisplatina al inicio de cada ciclo de terapia están descritos en la Tabla 7, mientras las recomendaciones de modificaciones de dosis durante un ciclo de terapia están descritas en la Tabla 8.

Todas las modificaciones de dosis deben ser basadas en la peor toxicidad observada previamente. Un nuevo ciclo de terapia no debe ser iniciado hasta que el paciente se haya recuperado para grado 2 o menos de la toxicidad.

El tratamiento debe ser postergado por 1 a 2 semanas para la recuperación de la toxicidad relacionada al tratamiento. Si el paciente no se recupera después una prórroga de 2 semanas, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

Tabla 5. Ajustes Posológicos Recomendados para Esquema con Agente Único

Un nuevo ciclo de tratamiento no debe ser iniciado, hasta que el número de granulocitos haya aumentado para $>1.500/\text{mm}^3$, el número de plaquetas tenga aumentado para $>100.000/\text{mm}^3$ y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto completamente. El tratamiento debe ser postergado por 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de los efectos tóxicos relacionados al tratamiento. Si el paciente no se recupera después una prórroga de 2 semanas, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con el Irinotecan.			
Grado de Toxicidad del NCI ^b (Valor)	Durante un ciclo de tratamiento	En el inicio del ciclo subsiguiente de tratamiento (después de la recuperación adecuada), en comparación a la dosis inicial en el ciclo de tratamiento previo ^a	
	Semanal	Semanal	Una dosis a cada 2 o 3 semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel de la dosis	$\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta la dosis máxima de 150 mg/m^2	Mantener el nivel de la dosis
Neutropenia 1 (1.500 a $1.999/\text{mm}^3$) 2 (1.000 a $1.499/\text{mm}^3$) 3 (500 a $999/\text{mm}^3$) 4 ($<500/\text{mm}^3$)	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, enseguida $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$, cuando fuera $</-$ grado 2	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO
SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL
Reg. ISP N° F-21562

	Omitir la dosis, enseguida ↓ 50 mg/m ² , cuando fuera </- grado 2	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Fiebre neutropénica (neutropenia de grado 4 y fiebre de grado >2)	Omitir la dosis, enseguida ↓ 50 mg/m ² , cuando resuelto	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones posológicas para leucopenia, trombocitopenia y anemia, durante un ciclo de tratamiento y al inicio del ciclo de tratamiento subsiguiente, también se basan en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas para la neutropenia arriba.		
Diarrea 1 (2-3 evacuaciones/día > pre-tr ^c) 2 (4-6 evacuaciones/día > pre-tr ^c) 3 (7-9 evacuaciones/día > pre-tr ^c) 4 (> 10 evacuaciones/día > pre-tr ^c)	Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m ² Omitir la dosis, enseguida ↓ 25 mg/m ² , cuando fuera </- grado 2 Omitir la dosis, enseguida ↓ 50 mg/m ² , cuando fuera </- 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
Otros efectos tóxicos no hematológicos^d 1 2 3 4	Mantener el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m ² Omitir la dosis, enseguida ↓ 25 mg/m ² , cuando fuera </- grado 2 Omitir la dosis, enseguida ↓ 50 mg/m ² , cuando fuera </- 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 deben basarse en el peor efecto tóxico precedente; ^b Criterios de Toxicidad Comunes del <i>National Cancer Institute</i> ; ^c Antes del tratamiento; ^d Excluyendo alopecia, anorexia y astenia.			

Tabla 6: Modificaciones Recomendadas de la Dosis para Esquemas Combinados de clorhidrato de Irinotecan trihidratado /5- fluoruracila/folinato de calcio

Los pacientes deben regresar a la función intestinal pretratamiento, sin necesidad de medicación antidiarreica por lo menos 24 horas antes de la administración de clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Un nuevo ciclo de tratamiento no debe ser iniciado hasta que el conteo de los granulocitos haya alcanzado $\geq 1500/mm^3$, el conteo de las plaquetas $\geq 100.000/mm^3$ y la diarrea relacionada al tratamiento esté totalmente resuelta. El tratamiento debe ser postergado por 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas al tratamiento. Si el paciente no se recupera después de 2 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

Grado de Toxicidad del NCI^b (Valor)	Durante un Ciclo de Tratamiento	Al Inicio de los Ciclos Subsecuentes de Tratamiento^a
No tóxico	Mantener el nivel de la dosis	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)	Mantener el nivel de la dosis ^c ↓ 1 nivel de la dosis ^d Omitir la dosis, entonces ↓ 1 nivel de la dosis cuando resuelta	Mantener el nivel de la dosis ^c Mantener el nivel de la dosis ↓ 1 nivel de la dosis ^d

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO
SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL
Reg. ISP N° F-21562

4 (<500/mm ³)	para grado ≤2 Omitir la dosis, entonces ↓ 2 nivel de la dosis cuando resuelta	↓ 2 niveles de la dosis
Neutropenia febril (neutropenia grado 4 y fiebre grado ≥2)	para grado ≤2 ^d Omitir la dosis, entonces ↓ 2 niveles de la dosis cuando resuelta	↓ 2 niveles de la dosis
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis para leucopenia o trombocitopenia durante un ciclo de terapia y al inicio de los ciclos subsiguientes de tratamiento también tienen por base los criterios de toxicidad del NCI y son los mismos recomendados para la aneutropenia arriba.	

Diarrea		
1 (2-3 x/día > pretrat. ^e)	Postergar la dosis, enseguida mantener nivel de la dosis con relación al pre tratamiento cuando resuelta	Mantener el nivel de la dosis
2 (4-6 x/día > pretrat. ^e)	Omitir la dosis, entonces ↓ 1 nivel de la dosis con relación al pre tratamiento cuando resuelta	Mantener el nivel de la dosis
3 (7-9 x/día > pretrat. ^e)	Omitir la dosis, entonces ↓ 1 nivel de la dosis con relación al pre tratamiento cuando resuelta	↓ 1 nivel de la dosis
4 (≥10 x/día > pretrat. ^e)	Omitir la dosis, entonces ↓ 2 niveles de la dosis con relación al pre-tratamiento cuando resuelta	↓ 2 niveles de la dosis
Otras toxicidades no dermatológicas^f		
1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
2	Omitir la dosis, entonces ↓ 1 nivel de la dosis cuando resuelta para grado ≤1	Mantener el nivel de la dosis
3	Omitir la dosis, entonces ↓ 1 nivel de la dosis cuando resuelta para grado ≤2	↓ 1 nivel de la dosis
4	Omitir la dosis, entonces ↓ 2 niveles de la dosis cuando resuelta para grado ≤2	↓ 2 niveles de la dosis
	Para mucositis/estomatitis disminuya solamente el 5-FU, no el Irinotecan	Para mucositis/estomatitis disminuya solamente el 5-FU, no el Irinotecan

^a Las modificaciones de la dosis se refieren al 5-FU y clorhidrato de Irinotecan trihidratado; la dosis de folinato de calcio permanece fija en 20 mg/m² (no ajustada).

^b Criterios de Toxicidad Comunes del *National Cancer Institute*.

^c Se refiere a la dosis inicial usada en el ciclo anterior.

^d Irinotecan: reducciones del nivel de la dosis = decrecimientos de 25 mg/m²; 5-FU: reducciones del nivel de la dosis = decrecimientos de 100 mg/m².

^e Pretratamiento.

^f Excluir alopecia, anorexia, astenia.

Tabla 7: Modificaciones de la Dosis Durante un Ciclo del Esquema Combinado de cisplatina y clorhidrato de Irinotecan trihidratado (mg/m²) - Con Base en la Peor Toxicidad Observada en el Ciclo Anterior

Un nuevo ciclo de tratamiento no debe ser iniciado, hasta que el número de granulocitos haya aumentado a ≥1.500/mm³, el número de plaquetas tenga aumentado a ≥100.000/mm³ y la diarrea relacionada al

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO
SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL
Reg. ISP N° F-21562

tratamiento se haya resuelto completamente. El tratamiento debe ser postergado por 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de los efectos tóxicos relacionados al tratamiento. Si el paciente no se recupera después una prórroga de 2 semanas, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con el clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

Grado de Toxicidad del NCI^a		Cisplatina^b	Irinotecan^c
HEMATOLÓGICA Grado 0, 1, 2 o 3		Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4 Neutropenia febril ^d , sepsis, trombocitopenia que exige transfusión		1 nivel de la dosis 1 nivel de la dosis	↓ 1 nivel de la dosis ↓ 1 nivel de la 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 la dosis
Vómitos Grado 0, 1 ou 2		Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3		↓ 1 nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4		↓ 1 nivel de la dosis	↓ 1 nivel de la 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 la 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 la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4		Descontinuar la cisplatina	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 la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4		Descontinuar la cisplatina	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		Omitir la dosis	Omitir la dosis

^a Criterios de toxicidad comunes del *National Cancer Institute*

^b cisplatina: reducciones del nivel de la dosis = decrecimientos de 7,5 mg/m²

^c Irinotecan reducciones del nivel de la dosis = decrecimientos de 10 mg/m²

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO
SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL
Reg. ISP N° F-21562

^d Neutropenia febril está definida como en la versión 2 del CTC: temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ concomitante con una $\text{CAN} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$.

Tabla 8: Modificaciones de la Dosis Durante un Ciclo del Esquema Combinado de cisplatina y clorhidrato de Irinotecan trihidratado (mg/m^2) - Con Base a la peor Toxicidad Observada en el Ciclo Anterior

Grado de toxicidad del NCI^a	cisplatina^b	Irinotecan^c
HEMATOLÓGICA		
Grado 0 o, 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
	↓ 1 nivel de la dosis	↓ 1 nivel de la dosis
Grado 2	↓ 2 nivel de la dosis	↓ 2 nivel de la dosis
Grado 3	Omitir la dosis	Omitir la dosis
Grado 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis
Neutropenia febril ^d , sepsis, trombocitopenia que exige transfusión		
NO HEMATOLÓGICA		
Diarrea		
Grado 0, 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
	Mantener el nivel de la dosis	↓ 1 nivel de la dosis
Grado 2	Mantener el nivel de la dosis	Omitir la dosis
	Omitir la dosis	Omitir la dosis
Grado 3		Omitir la dosis
Grado 4	Mantener el nivel de la dosis	
	↓ 1 nivel de la dosis	
Vómitos		
Grado 0, 1 o 2	↓ 1 nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
		Mantener el nivel de la dosis
Grado 3		↓ 1 nivel de la dosis
Grado 4	Mantener el nivel de la dosis	
	↓ 2 niveles de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Creatinina Sérica		
<1,5 mg/dl	Omitir la dosis	Mantener el nivel de la dosis
1,5–2,0 mg/dl		Mantener el nivel de la dosis
	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
>2,0 mg/dl	↓ 1 nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
	Descontinuar la cisplatina	
Ototoxicidad		
Grado 0 o 1		Mantener el nivel de la dosis
	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Descontinuar la cisplatina	
Neurotoxicidad		
Grado 0 o 1		
Grado 2		
Grado 3 o 4		
OTRAS TOXICIDADES NO		

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO
SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL
Reg. ISP N° F-21562

HEMATOLÓGICAS Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis Omitir la dosis	Mantener el nivel de la dosis Omitir la dosis
Grado 2, 3 o 4		

^a Criterios de Toxicidad Comunes del *National Cancer Institute*

^b cisplatina: reducciones del nivel de la dosis = decrecimientos de 7,5 mg/m²

^c clorhidrato de Irinotecan trihidratado reducciones del nivel de la dosis = decrecimientos de 10 mg/m²

^d Neutropenia febril está definida como en la versión 2 del CTC: temperatura $\geq 38,5$ °C concomitante con una CAN < 1,0 x 10⁹/l.

Dosis omitida: Como este es un medicamento de uso exclusivamente hospitalario, el plan de tratamiento es definido por el médico que acompaña el caso. Caso el paciente falte a una sesión programada de quimioterapia con este medicamento, debe buscar a su médico para redefinición de la programación del tratamiento. El olvido de la dosis puede comprometer la eficacia del tratamiento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Administración: clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser administrado obligatoriamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para neoplasia. El control apropiado de complicaciones solamente es posible cuando estén disponibles los recursos adecuados para diagnóstico y tratamiento.

El uso de clorhidrato de Irinotecan trihidratado en las situaciones a continuación detalladas, debe ser evaluado a través del análisis de los beneficios y riesgos esperados, e indicado cuando los beneficios superen los posibles riesgos:

- en pacientes que presentan un factor de riesgo (particularmente los con *performance status* = 2 OMS).
- en raros casos, donde los pacientes presentan recomendaciones relacionadas al control de eventos adversos (necesidad de tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado en combinación a alto consumo de fluidos en el inicio de la diarrea tardía). Se recomienda estricta supervisión hospitalaria a tales pacientes.

Síntomas colinérgicos: los pacientes pueden presentar síntomas colinérgicos como rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor (vasodilatación), bradicardia y aumento del peristaltismo intestinal, que puede causar cólicos abdominales y diarrea en fase inicial de la administración (por ej.: diarrea ocurriendo generalmente durante o hasta 8 horas después de la administración de clorhidrato de Irinotecan trihidratado). Esos síntomas pueden ser observados durante, o después, de la infusión de clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Posiblemente ellos se relacionan a la actividad anticolinesterásica del fármaco inalterado y son más frecuentes en administración de dosis más altas. En pacientes con síntomas colinérgicos la administración terapéutica, o profiláctica, de atropina 0,25 a 1 mg por vía intravenosa o subcutánea debe ser considerada (siempre que no esté contraindicada clínicamente).

Extravasación: aunque clorhidrato de Irinotecan trihidratado no sea, consabidamente, vesicante, se debe tener cuidado para evitar extravasación y observar el local de la infusión en cuanto a señales inflamatorias. En caso que ocurra extravasación, se recomienda infusión para "lavar" el local de acceso (*flushing*) y aplicación de hielo.

Hepático: en estudios clínicos fueron observadas, en menos del 10% de los pacientes, anomalías de las enzimas hepáticas de grados 3 o 4 de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad del *National Cancer Institute* (NCI). Esos eventos ocurren típicamente en pacientes con metástasis hepáticas conocidas y no están claramente relacionados al clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

Hematológico: el clorhidrato de Irinotecan trihidratado frecuentemente causa neutropenia, leucopenia y anemia, incluso graves, debiendo ser evitado en pacientes con insuficiencia aguda grave de la médula ósea. La trombocitopenia grave es infrecuente. En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia grados 3 y 4 NCI fue significativamente mayor en pacientes que habían recibido previamente irradiación pélvica/abdominal que en aquellos que no habían recibido tal irradiación. Pacientes con niveles séricos basales de bilirrubina total de 1,0 mg/dl o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de tener neutropenia grado 3 o 4 en la primera dosis que aquellos cuyos niveles de bilirrubina eran menores que 1,0 mg/dl. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de neutropenia grado 3 o 4 por edad o sexo (vea ítem Posología y Modo de Empleo).

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL Reg. ISP N° F-21562

Neutropenia febril (neutropenia grado 4 NCI y fiebre grado ≥ 2) ocurrió en menos del 10% de los pacientes en los estudios clínicos. Muertes debido a la sepsis después de una neutropenia grave fueron relatadas en pacientes tratados con clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Complicaciones neutropénicas deben ser tratadas prontamente con soporte de antibiótico. La terapia con clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser temporalmente descontinuada en caso de que ocurra neutropenia febril o si el conteo absoluto de neutrófilos cae debajo de 1000/mm³. La dosis del producto debe ser reducida en el caso de ocurrencia de neutropenia no febril clínicamente significativa (vea ítem Posología y Modo de Empleo – Recomendaciones para ajustes posológicos).

Pacientes con actividad UGT1A1 reducida. La conversión metabólica de Irinotecan al metabolito activo SN-38 está mediada por la enzima carboxilesterasa y ocurre primariamente en el hígado. Subsecuentemente el SN-38 sufre conjugación para formar el metabolito inactivo glucuronida SN-38G. Esta reacción de glucuronidación está mediada primariamente por la transferasa glucuronosil-difosfato uridina 1A1 (UGT1A1), que está codificada por el gen UGT1A1. Este gen es altamente polimórfico, resultando en capacidades metabólicas variables entre individuos. Una variación específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región promotora conocida como alelo variante UGT1A1 28. Esta variación y otras deficiencias congénitas en la expresión UGT1A1 (tales como Crigler-Najjar y síndrome de Gilbert) están asociadas con la reducción de la actividad enzimática y exposición sistémica elevada al SN-38. Altas concentraciones plasmáticas de SN-38 son observadas en individuos homocigóticos para el alelo UGT1A1*28 (también referente al genotipo UGT1A1 7/6) *versus* pacientes que posean uno o dos alelos tipo salvaje.

Datos de una meta análisis de nueve estudios involucrando un total de 821 pacientes indicaron que individuos con síndrome Crigler-Najjar (tipos 1 y 2) o aquellos considerados homocigóticos para el alelo UGT1A1*28 (síndrome de Gilbert) corren un riesgo elevado de toxicidad hematológica (grados 3 y 4) seguido de administración de Irinotecan de dosis moderada a altas (>150 mg/m²). La relación entre el genotipo UGT1A1 y la ocurrencia del Irinotecan de inducir diarrea, no fue establecida.

Debe ser administrado, en pacientes conocidos como homocigóticos para UGT1A1*28, la dosis inicial normal indicada para Irinotecan. Aunque estos pacientes deben ser monitoreados en cuanto a la toxicidad hematológica. Una dosis inicial reducida de Irinotecan debe ser considerada en pacientes que ya hayan sufrido toxicidad hematológica previa con tratamiento anterior. La reducción exacta de la dosis inicial en esos pacientes no fue establecida y cualquier modificación de dosis subsiguiente, debe ser basada en la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad: fueron relatadas reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones anafilácticas/anafilactoide graves.

Efectos inmunosupresores/ Aumento de la susceptibilidad a infecciones: la administración de vacunas con microorganismos vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluyendo clorhidrato de Irinotecan trihidratado, puede resultar en infecciones graves o fatales. La vacunación con vacunas con microorganismos vivos debe ser evitada en pacientes recibiendo clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Las vacunas con microorganismos muertos o inactivados pueden ser administradas, sin embargo, la respuesta a esta vacuna puede ser disminuida.

Diarrea tardía: la diarrea tardía (aquella que ocurre más de 8 horas después de la administración del producto) puede ser prolongada y puede llevar a la deshidratación, desequilibrio electrolítico o sepsis, constituyendo un riesgo de muerte potencial. En los estudios clínicos que testearon el esquema posológico a cada 3 semanas, la diarrea tardía fue iniciada, en promedio, después de 5 días de la infusión de clorhidrato de Irinotecan trihidratado; ya en los estudios que evaluaron la posología semanal, este intervalo medio era de 11 días. En los pacientes que comenzaron el tratamiento con la dosis semanal de 125 mg/m², el tiempo medio de duración de cualquier grado de diarrea tardía fue de 3 días. En los pacientes tratados con la dosis semanal de 125 mg/m² que tuvieron diarrea grado 3 o 4, el tiempo medio de duración de todo el episodio de diarrea fue de 7 días. Resultados de un estudio prospectivo de un esquema semanal de tratamiento no demostraron diferencia en la tasa de diarrea tardía en pacientes con 65 años o más en relación a pacientes con menos de 65 años. Sin embargo, pacientes con 65 años o más, deben ser monitoreados de cerca debido al riesgo aumentado de diarrea precoz observada en esta población. Ulceración del colon, algunas veces con sangrado, fue observada en asociación a la diarrea inducida por el Irinotecan.

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO

SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Reg. ISP N° F-21562

La diarrea tardía debe ser tratada con loperamida inmediatamente después de observarse el primer episodio de heces blandas o malformadas, o aún, en la ocurrencia de evacuaciones en frecuencia mayor que la esperada por el paciente. El régimen de dosis recomendado para la loperamida es de 4 mg a la primera ocurrencia de diarrea tardía, seguidos de 2 mg a cada 2 horas hasta que el paciente no presente diarrea por, por lo menos, 12 horas. Durante la noche, el paciente puede utilizar 4 mg de loperamida cada 4 horas. El uso de loperamida en estas dosis no es recomendado por más de 48 horas consecutivas (riesgo de íleo paralítico) y ni por menos de 12 horas. La premedicación con loperamida no es recomendada. Pacientes con diarrea deben ser cuidadosamente monitoreados y en caso de deshidratación, deben ser realizadas reposiciones hídricas y electrolítica.

Si los pacientes presentan íleo paralítico, fiebre o neutropenia grave, debe ser administrado un tratamiento de soporte con antibióticos. Además del tratamiento con antibiótico, la hospitalización es recomendada para el tratamiento de diarrea, en los siguientes casos:

- diarrea con fiebre;
- diarrea grave (requiriendo hidratación intravenosa);
- pacientes con vómito asociado a la diarrea tardía;
- diarrea persistiendo por cerca de 48 horas después del inicio de la terapia con altas dosis de loperamida.

Después el primer ciclo de tratamiento, los ciclos quimioterapéuticos semanales subsiguientes solo deben ser iniciados cuando la función intestinal del paciente regrese al estándar pretratamiento, por lo menos, 24 horas sin la necesidad de medicación anti-diarreica. Si ocurre diarrea tardía grado 2, 3 o 4 (NCI), la administración de clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser descontinuada y reconstituida en dosis reducida en cuanto el paciente se recupere (vea ítem Posología y Modo de empleo).

Enfermedad inflamatoria crónica u obstrucción intestinal: en caso de obstrucción intestinal los pacientes no deben ser tratados con clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

Náuseas y vómitos: el clorhidrato de Irinotecan trihidratado es emetogénico, como los cuadros de náuseas y vómitos pueden ser intensos ocurriendo generalmente, durante o después de la infusión del Irinotecan, se recomienda que los pacientes reciban antieméticos por lo menos 30 minutos antes de la infusión de clorhidrato de Irinotecan trihidratado. El médico también debe considerar la utilización subsiguiente de un esquema de tratamiento antiemético si necesario. Pacientes con vómito asociado a la diarrea tardía deben ser hospitalizados en cuanto sea posible para iniciar el tratamiento.

Neurológico: vértigo fue observado y puede, algunas veces, representar evidencia sintomática de hipotensión ortostática en pacientes con deshidratación.

Renal: elevación de los niveles séricos de creatinina o urea fueron observados. Ocurrieron casos de insuficiencia renal aguda. Esos eventos fueron atribuidos a las complicaciones infecciosas o a la deshidratación, relacionada a náusea, vómitos o diarrea. Hay raros relatos de disfunción renal consecuente de síndrome de lisa tumoral.

Respiratorio: se observó disnea de grado 3 o 4 NCI, pero es desconocido las patologías preexistentes y/o comprometimiento pulmonar maligno que aportan al síntoma. En estudios iniciales en Japón, un pequeño porcentaje de los pacientes evolucionó con un síndrome pulmonar, con potencial riesgo de muerte, que se presenta a través de disnea, fiebre y de un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax. Sin embargo, es desconocido cuanto aportó el clorhidrato de Irinotecan trihidratado para estos eventos, pues los pacientes también presentaban tumores pulmonares y, algunos, molestia pulmonar no maligna preexistente.

Enfermedad pulmonar intersticial, manifestada a través de infiltrado pulmonar, es infrecuente durante la terapia con Irinotecan. Son factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación: enfermedades pulmonares preexistentes, uso de fármacos pneumotóxicos, terapia de radiación y uso de factores de estimulación de colonias.

En la presencia de uno o más de estos factores el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado en cuanto a síntomas respiratorios antes y durante la terapia con clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

Otros: una vez que este producto contiene sorbitol, no es recomendado el uso en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Atención: este medicamento contiene azúcar, por lo tanto, debe ser usado con cautela en diabéticos.

USO DURANTE EL EMBARAZO

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL Reg. ISP N° F-21562

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado puede causar daños al feto cuando es administrado a mujeres embarazadas. Estudios muestran que el Irinotecan es teratogénico en ratones y conejos. No fueron conducidos estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben ser orientadas a evitar el embarazo mientras estén siendo tratadas con este producto. Caso el fármaco sea utilizado durante el embarazo o la paciente quede embarazada mientras esté recibiendo ese fármaco, ella debe ser informada de los riesgos potenciales al feto.

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado es un medicamento clasificado en la categoría D de riesgo de embarazo. Por lo tanto, este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica. Informe inmediatamente el médico en caso de sospecha de embarazo.

USO DURANTE LA LACTANCIA

Cinco minutos después de la administración IV de Irinotecan marcado en ratas, se detectó radiactividad en la leche, con concentraciones hasta 65 veces mayores que las obtenidas en el plasma 4 horas después de la administración. Así, debido al potencial para reacciones adversas graves en lactantes, se recomienda que el amamantamiento sea descontinuado durante el tratamiento con el producto.

EFFECTOS EN LA HABILIDAD PARA MANEJAR Y OPERAR MAQUINARIA

El efecto de clorhidrato de Irinotecan trihidratado sobre la habilidad para manejar u operar maquinaria no fue evaluado. Sin embargo, pacientes deben ser alertados sobre el potencial de vértigos o disturbios visuales, que pueden ocurrir dentro de 24 horas después de la administración de clorhidrato de Irinotecan trihidratado, y aconsejados a no manejar u operar maquinaria si estos síntomas ocurren.

USO EN ANCIANOS, NIÑOS Y OTROS GRUPOS DE RIESGO

Pediátrico: la eficacia del clorhidrato de Irinotecan trihidratado en pacientes pediátricos no fue establecida (vea ítem Características Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas - Poblaciones Especiales - Pacientes Pediátricos). En 2 estudios abiertos, ciento setenta niños con tumores sólidos refractarios recibieron 50 mg/m² de Irinotecan por 5 días consecutivos, a cada 3 semanas. De estos, 54 pacientes (31,8%) evolucionaron con neutropenia de grado 3-4, 15 (8,8%) con neutropenia febril, 35 (20,6%) con diarrea grado 3-4. Estos resultados son comparables a los obtenidos en adultos.

En otro estudio 21 niños con rhabdomyosarcoma no tratado previamente, recibieron 20 mg/m² de Irinotecan por 5 días consecutivos en las semanas 0, 1, 3 y 4; e inmediatamente terapia multimodal. El aumento de la fase de agente único del Irinotecan fue interrumpido debido a la alta tasa de enfermedad progresiva (28,6%) y de muertes precoces (14%). El perfil de eventos adversos fue diferente de lo observado en adultos. El evento adverso de grado 3-4, más significativo fue la deshidratación observada en 6 pacientes (28,6%); asociado a hipocalcemia grave, en 5 pacientes (23,8%) y a hiponatremia, en 3 pacientes (14,3%).

Además de esto, infecciones de grado 3-4 fueron relatadas en 5 pacientes (23,8%) (durante todos los cursos de terapia e independiente de la relación causal).

Ancianos: recomendaciones específicas sobre la dosis para esa población dependen del esquema utilizado (vea ítem Posología y Modo de Empleo).

Insuficiencia hepática: en pacientes con hiperbilirrubinemia, el *clearance* del Irinotecan es disminuido (vea ítem Características Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas - Poblaciones Especiales) y, por tanto, el riesgo de hematotoxicidad está aumentado. El uso de Irinotecan en pacientes con concentración de bilirrubina sérica total arriba de 3,0 x el límite superior establecido por el laboratorio aún no fue establecido (vea ítem Posología y Modo de Empleo - Poblaciones Especiales). La función hepática basal debe ser obtenida antes del inicio del tratamiento y monitoreada mensualmente, con nuevas colectas si clínicamente está indicado.

Radioterapia: pacientes sometidos previamente a la irradiación pélvica/abdominal tienen mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de Irinotecan. Estos casos exigen cautela y, dependiendo del esquema preconizado, dosis específicas pueden ser necesarias (vea ítem Posología y Modo de Empleo).

Performance status (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group): pacientes con grados peores de *performance status* poseen riesgo aumentado de desarrollar eventos adversos relacionados al Irinotecan. Recomendaciones específicas de dosis para pacientes con ECOG *performance status* de 2 pueden si

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL Reg. ISP N° F-21562

aplicar a esa población, dependiendo del esquema utilizado (vea ítem Posología y Modo de Empleo). Pacientes con *performance status* de 3 o 4 no deben recibir clorhidrato de Irinotecan trihidratado. En estudios clínicos que compararon pacientes recibiendo Irinotecan/5-fluoruracila/folinato de calcio o 5-fluoruracila/folinato de calcio, fueron observadas tasas mayores de hospitalización, neutropenia febril, tromboembolismo, discontinuación del tratamiento en el primer ciclo y muertes precoces en pacientes con *performance status* basal de 2, cuando son comparados a pacientes con *performance status* basal de 0 o 1. **Neoplasia gástrica:** pacientes con neoplasia gástrica parecen presentar mielosupresión más importante y otras toxicidades cuando el Irinotecan es administrado. Una dosis inicial más baja debe ser considerada en esos pacientes (vea ítem Posología y Modo de Empleo).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- **Bloqueadores neuromusculares:** la interacción entre clorhidrato de Irinotecan trihidratado y bloqueadores neuromusculares no puede ser desechada, una vez que el Irinotecan tiene actividad anticolinesterasa. Fármacos con esta actividad pueden prolongar el efecto neuromuscular del suxametonio y el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes pueden ser antagonizados.
- **Agentes antineoplásicos:** eventos adversos de clorhidrato de Irinotecan trihidratado, como la mielosupresión y la diarrea, pueden ser exacerbados por la asociación con otros agentes antineoplásicos que causen eventos adversos semejantes.
- **Dexametasona:** fue relatada linfocitopenia en pacientes en tratamiento con clorhidrato de Irinotecan trihidratado, siendo posible que la administración de dexametasona como prevención antiemética pueda aumentar la probabilidad de ocurrencia de ese efecto. Sin embargo, no fueron observadas infecciones oportunistas graves y ninguna complicación fue específicamente atribuida a la linfocitopenia. Fue también relatada hiperglucemia en pacientes con histórico de *diabetes mellitus* o evidencia de intolerancia a la glucosa previamente a la administración de clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Es probable que la dexametasona, aplicada como prevención antiemética, pueda haber aportado para el surgimiento de hiperglucemia en algunos pacientes.
- **Proclorperazina:** la incidencia de acatisia en los estudios clínicos en esquema de dosis semanales fue un poco mayor (8,5%, 4/47 pacientes) cuando se administró proclorperazina en el mismo día que clorhidrato de Irinotecan trihidratado que cuando esos fármacos fueron administrados en días separados (1,3%, 1/80 pacientes). Sin embargo, la incidencia del 8,5% de acatisia se encuentra dentro de la franja relatada para el uso de proclorperazina, cuando es administrada como un pre-medicamento para otras terapias quimioterapéuticas.
- **Laxantes:** es esperado que laxantes usados durante la terapia con el Irinotecan empeoren la incidencia o gravedad de la diarrea.
- **Diuréticos:** deshidratación secundaria a vómitos y/o diarrea puede ser inducida por clorhidrato de Irinotecan trihidratado. El médico puede considerar la suspensión del diurético durante el tratamiento con el clorhidrato de Irinotecan trihidratado y durante períodos de vómitos y diarrea activos.
- **Anticonvulsivantes:** la coadministración de fármacos anticonvulsivantes inductores del CYP3A (por ej.: carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) resultan en una reducción de la exposición al metabolito activo SN-38. Se debe tener cautela al iniciar o sustituir anticonvulsivantes no inductores enzimáticos por lo menos 1 semana antes del inicio de la terapia con clorhidrato de Irinotecan trihidratado.
- **Ketoconazol:** el *clearance* del clorhidrato de Irinotecan trihidratado es reducido significativamente en pacientes recibiendo ketoconazol concomitantemente al clorhidrato de Irinotecan trihidratado, aumentando la exposición al SN-38. El ketoconazol debe ser discontinuado por lo menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con clorhidrato de Irinotecan trihidratado y no debe ser administrado durante la terapia con clorhidrato de Irinotecan trihidratado.
- **Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*):** la exposición al metabolito activo SN-38 es reducida en pacientes utilizando concomitantemente hierba de San Juan. Esta debe ser discontinuada por lo menos 1 semana antes del primer ciclo de clorhidrato de Irinotecan trihidratado, y no debe ser administrada durante todo el tratamiento con el quimioterapéutico.
- **Sulfato de atazanavir:** coadministración de 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 clorhidrato de

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO
SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL
Reg. ISP N° F-21562

Irinotecan trihidratado. Los médicos deben tomar esto en consideración cuando vayan a coadministrar estos fármacos.

- **Bevacizumabe:** resultados de un estudio específico de interacción medicamentosa no demostraron cualquier efecto significativo del bevacizumabe en la farmacocinética del clorhidrato de Irinotecan trihidratado y su metabolito activo SN-38.

- **Vacunas:** la administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluyendo clorhidrato de Irinotecan trihidratado, puede resultar en infecciones graves o fatales. La vacunación con vacunas vivas debe ser evitada en pacientes recibiendo clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Las vacunas muertas o inactivadas pueden ser administradas. Sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede ser disminuida.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos: Datos de reacciones adversas fueron colectados y analizados extensivamente en el programa de estudios clínicos de neoplasia colorrectal metastática recurrente o que progresó después de terapia basada en 5-FU (segunda línea) y son presentados a continuación (población de pacientes descrita a continuación). Se espera que las reacciones adversas ocurridas en las otras indicaciones sean semejantes a las ocurridas en los casos de tratamiento de segunda línea de neoplasia colorrectal.

Estudios clínicos como agente único, 100 a 125 mg/m² en esquema de dosis semanal: En tres estudios clínicos realizados en los EE. UU., 304 pacientes con carcinoma metastático del colon o recto que habían presentado recidiva o avance de la enfermedad después de la terapia basada en 5-FU fueron tratados con clorhidrato de Irinotecan trihidratado (clorhidrato de Irinotecan trihidratado) en un esquema de dosis semanal.

Cinco decesos (1,6%) fueron potencialmente fármacos dependientes. Los cinco pacientes presentaron efectos adversos variados, que incluyeron efectos conocidos del producto (mielosupresión, septicemia neutropénica sin fiebre, obstrucción de intestino delgado, acumulación de fluido, estomatitis, náusea, vómitos, diarrea y deshidratación). La neutropenia febril, definida como neutropenia de grado 4 por el NCI y fiebre de grado 2 o mayor, ocurrió en otros nueve pacientes, con recuperación de estos pacientes a través de tratamiento de soporte. Ochenta y un pacientes (26,6%) fueron hospitalizados debido a eventos considerados relacionados al clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Las razones principales para la hospitalización relacionada al fármaco fueron diarrea, con o sin náusea y/o vómitos; neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y/o fiebre; y náuseas y/o vómitos.

Fueron realizados ajustes posológicos durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos subsiguientes, con base en la tolerancia individual del paciente al clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Las razones más comunes para la reducción de dosis fueron diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3%) discontinuaron el tratamiento con Irinotecan debido a eventos adversos.

Los eventos adversos (grados 1-4 NCI) relacionados al fármaco conforme el juicio del investigador, que fueron relatados en más del 10% de los 304 pacientes incluidos en los tres estudios del esquema posológico semanal, están enlistados en orden decreciente de frecuencia en la Tabla 9.

Tabla 9: Eventos Adversos Grados 1 a 4 NCI Relacionados al Fármaco Observados en Más del 10% de los Pacientes en los Estudios Clínicos:

Gastrointestinal	diarrea tardía, náusea, vómitos, diarrea precoz, dolor/cólicos abdominales, anorexia, estomatitis
Hematológico	leucopenia, anemia, neutropenia
General	astenia, fiebre
Metabólico y Nutricional	pérdida de peso, deshidratación
Dermatológico	alopecia
Cardiovascular gico	eventos tromboembólicos*

* Incluyen *angina pectoris*, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente vascular cerebral, tromboflebitis profunda, embolia de extremidad inferior, paro cardíaco, infarto del miocardio, isquemia miocárdica, disturbio vascular periférico, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, disturbio vascular.

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL Reg. ISP N° F-21562

Estudios clínicos como agente único, 300 a 350 mg/m² en esquema de dosis cada 3 semanas

Trescientos dieciséis pacientes con neoplasia colorrectal metastática, en los cuales la enfermedad progresó después de terapia previa con 5-FU, recibieron Irinotecan en dos estudios considerando administración única cada 3 semanas.

Tres decesos (1%) fueron potencialmente relacionados al tratamiento con Irinotecan, siendo atribuidos a la infección neutropénica, diarrea grado 4 y astenia, respectivamente. Hospitalizaciones debido a eventos adversos graves, a pesar de estar relacionadas o no a la administración de clorhidrato de Irinotecan trihidratado, ocurrieron, por lo menos, una vez en un 60% de los pacientes que recibieron clorhidrato de Irinotecan trihidratado y el 8% de los pacientes tratados con clorhidrato de Irinotecan trihidratado descontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos.

Tabla 10: Porcentaje de Pacientes que Presentaron Eventos Adversos de Grado 3 o 4 en los Estudios Comparativos del Tratamiento con una Dosis de Irinotecan a Cada 3 Semanas¹:

	Estudio 1		Estudio 2	
	Irinotecan (n=189)	Mejor tratamiento de soporte (n=90)	Irinotecan (n=127)	5-FU (n=129)
Total de eventos adversos de grado 3 / 4	79	67	69	54
GASTROINTESTINAL				
Diarrea	22	6	22	11
Vómitos	14	8	14	5
Náuseas	14	3	11	4
Dolor abdominal	14	16	9	8
Obstipación	10	8	8	6
Anorexia	5	7	6	4
Mucositis	2	1	2	5
HEMATOLÓGICO				
Leucopenia/neutropenia	22	0	14	2
Anemia	7	6	6	3
Hemorragia	5	3	1	3
Trombocitopenia	1	0	4	2
Infección sin neutropenia de grado 3 / 4	8	3	1	4
Infección con neutropenia de grado 3 / 4	1	0	2	0
Fiebre sin neutropenia de grado 3 / 4	2	1	2	0
Fiebre con neutropenia de grado 3 / 4	2	0	4	2
GENERAL				
Dolor	19	22	17	13
Astenia	15	19	13	12
METABÓLICO Y NUTRICIONAL				
Hepático ²	9	7	9	6
DERMATOLÓGICO				
Síndrome de mano y pie	0	0	0	5
Señales cutáneas ³	2	0	1	3
RESPIRATORIO⁴	10	8	5	7
NEUROLÓGICO⁵	12	13	9	4
CARDIOVASCULAR⁶	9	3	4	2
OTROS⁷	32	28	12	14

¹ Gravedad de los eventos adversos basada en la NCI CTC (versión 1.0)

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO
SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL
Reg. ISP N° F-21562

² Hepático: incluye eventos como ascitis e ictericia

³ Señales cutáneas: incluyen eventos como *rash*

⁴ Respiratorio: incluye eventos como disnea y tos

⁵ Neurológico: incluye eventos como somnolencia

⁶ Cardiovascular: incluye eventos como las arritmias, isquemia y disfunción cardíaca mecánica

⁷ Otros: incluye eventos como lesión accidental, hepatomegalia, síncope, vértigo y pérdida de peso

Están enlistados en las Tablas 11 a 13, en orden decreciente de frecuencia, los eventos adversos grados 3 o 4 NCI relatados en los estudios clínicos del esquema posológico semanal o a cada 3 semanas (N=620).

Tabla 11: Eventos Adversos Grado 3 o 4 NCI Relacionados al Fármaco Observados en Más del 10% de los Pacientes en los Estudios Clínicos:

Gastrointestinal	diarrea tardía, náusea, dolor / cólicos abdominales
Hematológico	leucopenia, neutropenia
Dermatológico	alopecia

Tabla 12: Eventos Adversos Grado 3 o 4 no Relacionados al Fármaco Observado en un 1% al 10% de los Pacientes en los Estudios Clínicos:

Infecciones e infestaciones	Infección
Gastrointestinal	vómitos, diarrea precoz, constipación, anorexia, mucositis
Hematológico	anemia, trombocitopenia
General	astenia, fiebre, dolor
Metabólico y Nutricional	deshidratación, hipovolemia bilirrubinemia
Hepatobiliar	disnea
Respiratorio	aumento de la creatinina
Laboratorial (investigativo)	

Tabla 13: Eventos Adversos Grado 3 o 4 no Relacionados al Fármaco Observado en Menos del 1% de los Pacientes en los Estudios Clínicos:

Infecciones e infestaciones	sepsis
Gastrointestinal	disturbio rectal, moniliasis GI
General	escalofríos, malestar, dolor lumbar
Metabólico y Nutricional	pérdida de peso, hipocalemia, hipomagnesemia
Dermatológico	eritema (<i>rash</i>), señales cutáneas
Nervioso	marcha anormal, confusión, cefalea
Cardiovascular	hipotensión, síncope, disturbios cardiovasculares
	infección del trato urinario
	dolor en las mamas
Urogenital	aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la gama-GT
Reproductivo	
Laboratorial (investigativo)	

Los siguientes eventos adicionales relacionados al fármaco fueron relatados en los estudios clínicos con Irinotecan, pero no llenaron los criterios arriba definidos (ocurrencia > 10% de eventos relacionados al fármaco NCI grados 1 - 4 o de NCI grados 3 o 4): rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor facial, bradicardia, vértigos, extravasación, síndrome de la lisis tumoral y ulceración del colon.

Experiencia Post-Comercialización

Cardíaco: fueron observados casos de isquemia miocárdica post-terapia con clorhidrato de Irinotecan trihidratado predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca de base, otros factores de riesgo conocidos para enfermedad cardíaca o quimioterapia citotóxica previa (vea Tabla 9 - eventos tromboembólicos).

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO
SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL
Reg. ISP N° F-21562

Gastrointestinal: fueron relatados casos no frecuentes de obstrucción intestinal, íleo parálítico, megacolon o hemorragia gastrointestinal, y raros casos de colitis, incluyendo tiflitis y colitis isquémica o ulcerativa. En algunos casos, la colitis fue complicada por ulceración, sangrado, íleo o infección. Casos de íleo sin colitis anterior también fueron relatados. Casos raros de perforación intestinal fueron relatados.

Fueron observados raros casos de pancreatitis sintomática o elevación asintomática de las enzimas pancreáticas.

Hipovolemia: fueron relatados casos raros de disturbio renal e insuficiencia renal aguda, generalmente en pacientes que fueron infectados y/o empobrecidos de volumen por toxicidad gastrointestinal grave.

Fueron observados casos no frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o disturbios circulatorios en pacientes que presentaron episodios de deshidratación asociadas a diarrea y/o vómito, o sepsis.

Sistema inmune: fueron relatadas reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones graves anafilácticas o anafilactoides (vea ítem Advertencias y Precauciones).

Músculo-esquelético: efectos precoces tales como contracción muscular y/o calambre y parestesia fueron relatados.

Sistema nervioso: disturbios de elocución, generalmente transitorios, han sido reportados en pacientes tratados con clorhidrato de Irinotecan trihidratado. En algunos casos, el evento fue atribuido al síndrome colinérgico observado durante o después de la infusión de clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

Respiratorio, torácico y mediastinal: enfermedad pulmonar intersticial presente como infiltrados pulmonares son raros durante terapia con Irinotecan. Efectos precoces tales como disnea fueron relatados (vea ítem Advertencias y Precauciones). Hipos también fueron relatados.

Investigaciones: raros casos de hiponatremia generalmente relacionada con diarrea y vómito fueron relatados. Aumentos de los niveles séricos de las transaminasas (por ej.: TGO y TGP) en la ausencia de metástasis progresiva del hígado fueron muy raramente relatados.

SOBREDOSIS

En estudios realizados, fueron administradas dosis únicas de hasta 750 mg/m² de Irinotecan a pacientes con varias neoplasias. Los eventos adversos observados en esos pacientes fueron semejantes a los relatados con las dosis y esquemas terapéuticos recomendados. Fueron relatados casos de sobredosis con dosis de hasta 2 veces la dosis terapéutica recomendada, que puede ser fatal. Las reacciones adversas más significativamente relacionadas fueron neutropenia y diarrea grave. Se deben adoptar medidas de soporte máximas para evitar la deshidratación debido a la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa. No se conoce un antídoto para la sobredosis del producto.

ALMACENAMIENTO

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser conservado a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C), protegido de la luz. Los frascos con el medicamento acabado deben ser protegidos de la luz, mantenidos dentro del estuche hasta la utilización. El medicamento no debe ser congelado, tampoco una vez diluido. Descartar debidamente cualquier solución no utilizada.

BIBLIOGRAFÍA

www.ispch.cl

www.rxlist.com

www.uspdi.micromedex.com

www.drugs.com