



## **1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL**

CAMPTOSAR® 100 mg/5 mL

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Ingrediente activo: Clorhidrato de irinotecan.

Cada mililitro (mL) de solución estéril contiene 20 mg de clorhidrato de irinotecan.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable.

## **4. PARTICULARES CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

El irinotecan está indicado para el tratamiento como agente único o para el tratamiento de combinación de los pacientes con:

- Carcinoma metastático del colon o recto que ha recurrido o progresado luego de la terapia basada en 5-fluorouracilo (5-FU)
- Carcinoma metastático del colon o recto previamente no tratado
- Cáncer pulmonar de células no pequeñas
- Cáncer pulmonar de células pequeñas
- Cáncer cervical
- Cáncer de ovario
- Cáncer gástrico recurrente o inoperable
- Cáncer de esófago

El irinotecan en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastático del tipo salvaje K-ras que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica luego de la falla con terapia citotóxica que haya incluido irinotecan (ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

El irinotecan en combinación con 5-FU, ácido folínico (FA) y bevacizumab está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de colon o recto metastático (ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

El irinotecan en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastático colorrectal (ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

El irinotecan está indicado para el tratamiento como agente único de los pacientes con:

- Cáncer de seno inoperable o recurrente
- Carcinoma escamo-celular de la piel
- Melanoma maligno
- Cáncer pancreático
- Linfoma maligno
- Glioma

#### **4.2 Posología y método de administración**

Todas las dosis de irinotecan deben ser administradas como una infusión intravenosa durante 30 a 90 minutos.

##### **Esquema de dosificación como agente único**

Se han estudiado extensamente esquemas de dosificación como agente único en el cáncer colorrectal metastático. Estos esquemas se pueden utilizar en el tratamiento de pacientes con otros cánceres indicados (ver Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas).

##### Dosis de inicio

*Esquema de Dosificación Semanal.* La dosis de inicio recomendada como agente único del irinotecan es de 125 mg/m<sup>2</sup>. Puede considerarse una dosis de inicio menor (por ejemplo, 100 mg/m<sup>2</sup>) para los pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: radioterapia extensa previa, estatus funcional de 2, niveles aumentados de bilirrubina, o cáncer gástrico. El tratamiento debe ser administrado en ciclos repetidos de 6 semanas, comprendiendo el tratamiento semanal por 4 semanas, seguido por un reposo de 2 semanas.

*Esquema de Dosificación una vez cada 2 Semanas.* La dosis de inicio usual recomendada del irinotecan es de 250 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas mediante infusión intravenosa. Puede considerarse una dosis de inicio menor (por ejemplo, 200 mg/m<sup>2</sup>) para los pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: 65 años de edad o más, radioterapia extensa previa, estatus funcional de 2, niveles aumentados de bilirrubina, o cáncer gástrico.

*Esquema de Dosificación una vez cada 3 Semanas.* La dosis de inicio usual recomendada del irinotecan para el esquema de dosificación una vez cada 3 semanas es de 350 mg/m<sup>2</sup>. Puede considerarse una dosis de inicio menor (por ejemplo, 300 mg/m<sup>2</sup>) para los pacientes

con cualquiera de las siguientes condiciones: 65 años de edad o más, radioterapia extensa previa, estatus funcional de 2, niveles aumentados de bilirrubina, o cáncer gástrico.

## **Poblaciones especiales**

### Pacientes con función hepática deteriorada

En pacientes con disfunción hepática, se recomiendan las siguientes dosis de inicio:

**Tabla 1. Dosis de Inicio en Pacientes con Disfunción Hepática: Régimen semanal como agente único**

Concentración sérica de la bilirrubina total	Concentración sérica de ALT/AST	Dosis de inicio, mg/m <sup>2</sup>
1,5-3 x NSN	≤ 5,0 x NSN	60
3,1-5,0 x NSN	≤ 5,0 x NSN	50
<1,5 x NSN	5,1-20,0 x NSN	60
1,5-5,0 x NSN	5,1-20,0 x NSN	40

**Tabla 2. Dosis de Inicio en Pacientes con Disfunción Hepática: régimen de administración una vez cada 3 semanas como agente único**

Concentración sérica de la bilirrubina total	Dosis de inicio, mg/m <sup>2</sup>
1,5-3,0 x NSN	200
> 3,0 x NSN	No recomendada <sup>a</sup>

<sup>a</sup> La seguridad y farmacocinética del irinotecan administrado una vez cada 3 semanas no han sido definidas en pacientes con una bilirrubina >3,0 x el nivel superior institucional del normal (NSN), y este esquema no puede ser recomendado en estos pacientes.

### Pacientes con función renal deteriorada

No se han conducido estudios en esta población (ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes con función renal deteriorada. El irinotecan no está recomendado para su uso en pacientes sometidos a diálisis.

## **Esquemas de dosificación como agentes de combinación**

### Dosis de inicio

*Irinotecan en Combinación con 5-Fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina en el cronograma de cada 2 semanas.* Se recomienda el irinotecan en combinación con 5-FU y leucovorina para su uso en pacientes con cáncer colorrectal metastático. Para todos los regímenes, la dosis de leucovorina se debe administrar inmediatamente después del irinotecan, administrando 5-FU inmediatamente después de la recepción de leucovorina. Los regímenes actualmente recomendados se muestran a continuación:

- Régimen 1 (ciclo de 6 semanas con bolo de 5-FU/LV): La dosis de inicio recomendada es de 125 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan, 500 mg/m<sup>2</sup> de bolo de 5-FU, y 20 mg/m<sup>2</sup> de bolo de leucovorina.
- Régimen 2 (ciclo de 6 semanas con infusión de 5-FU/LV): La dosis de inicio recomendada es 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan, 400 mg/m<sup>2</sup> bolo 5-FU, 600 mg/m<sup>2</sup> infusión de 5-FU, y 200 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina

Pueden considerarse dosis de inicio menores para el irinotecan (por ejemplo, 100 mg/m<sup>2</sup>) y para el 5-FU (por ejemplo, 400 mg/m<sup>2</sup>) para los pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: 65 años de edad o más, radioterapia extensa previa, estatus funcional de 2, niveles aumentados de bilirrubina, o cáncer gástrico. El tratamiento debe ser administrado en ciclos repetidos de 6 semanas, comprendiendo el tratamiento semanal por 4 semanas, seguido por un reposo de 2 semanas.

*Irinotecan en Combinación con Cisplatino.* El irinotecan ha sido estudiado en combinación con el cisplatino para el cáncer pulmonar de células no pequeñas y de células pequeñas, el cáncer cervical, cáncer gástrico, y cáncer esofágico. Este régimen puede ser utilizado en el tratamiento de pacientes con otros cánceres indicados, excepto para el cáncer colorrectal (ver Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas).

La dosis de inicio recomendada es de 65 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan y 30 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino. Puede considerarse una dosis de inicio menor de irinotecan (por ejemplo, 50 mg/m<sup>2</sup>) para los pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, estatus funcional de 2, niveles aumentados de bilirrubina, o cáncer gástrico. El tratamiento debe ser administrado en ciclos repetidos de 6 semanas, comprendiendo el tratamiento semanal por 4 semanas, seguido por un reposo de 2 semanas.

*Irinotecan en Combinación con Cetuximab.* Para la posología y método de administración concomitante con cetuximab, refiérase a la información de prescripción completa de cetuximab. Normalmente, se usa la misma dosis de irinotecan como en el último ciclo del régimen anterior conteniendo irinotecan. Irinotecan no debe ser administrada antes de 1 hora después de haber terminado la administración de la infusión de cetuximab.

*Irinotecan en Combinación con Bevacizumab.* Para la posología y método de administración de bevacizumab, refiérase a la información de prescripción completa de bevacizumab. Bevacizumab es recomendado en combinación con irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup>)/bolo 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>)/ácido polínico (20 mg/m<sup>2</sup>) administrado una vez a la semana por cuatro semanas cada seis semanas.

*Irinotecan en Combinación con Capecitabina.* Para la posología y método de administración de capecitabina, ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas y refiérase a la información de prescripción completa para capecitabina. La capecitabina está recomendada en combinación con irinotecan en una dosis inicial de 1.000 mg/m<sup>2</sup> por 2 semanas cada 3 semanas.

## **Duración del tratamiento**

Para los regímenes tanto de agente único como de combinación, el tratamiento con ciclos adicionales de irinotecan puede continuarse indefinidamente en los pacientes que alcanzan una respuesta tumoral o en los pacientes cuyo cáncer permanece estable. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar la presencia de toxicidad, y deben ser removidos de la terapia si ocurre toxicidad inaceptable que no es sensible a la modificación de la dosis y al cuidado de soporte de rutina.

## **Recomendaciones de modificación de la dosis**

Las modificaciones recomendadas de la dosis durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo subsiguiente de terapia para los esquemas de dosificación como agente único se describen en la Tabla 3. Estas recomendaciones están basadas en las toxicidades observadas comúnmente con la administración de irinotecan. Para las modificaciones al inicio de un ciclo subsiguiente de terapia, la dosis de irinotecan debe ser disminuida en relación con la dosis inicial del ciclo previo.

Las modificaciones recomendadas de la dosis durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo subsiguiente de terapia para el irinotecan, 5-FU y leucovorina se describen en la Tabla 4.

Las modificaciones recomendadas de la dosis para el irinotecan y el cisplatino para el comienzo de cada ciclo de terapia se describen en la Tabla 5, mientras que en la Tabla 6 se describen las modificaciones recomendadas de la dosis durante un ciclo de terapia.

Se deben seguir las recomendaciones para las modificaciones de dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con irinotecan de acuerdo con la información completa de prescripción de cetuximab.

Refiérase a la información completa de prescripción de bevacizumab para modificaciones de dosis de bevacizumab cuando se administra en combinación con irinotecan/5-FU/ácido folínico FA.

En combinación con capecitabina para pacientes con 65 años o más, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a  $800 \text{ mg/m}^2$  dos veces diariamente según la información de prescripción completa para capecitabina. Refiérase también a las recomendaciones para las modificaciones de dosis en el régimen de combinación dado en la información de prescripción completa para capecitabina.

Todas las modificaciones de la dosis deben estar basadas en la peor toxicidad precedente. Un nuevo ciclo de terapia no debe comenzar hasta que la toxicidad se haya recuperado al Grado 2 o menos. El tratamiento puede ser retardado 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado, debe darse consideración a la discontinuación del irinotecan.

**Tabla 3. Modificaciones Recomendadas en la Dosis para los Esquemas como Agente Único\***

No debe iniciarse un nuevo ciclo de terapia hasta que el conteo de granulocitos se haya recuperado a  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ , y hasta que el conteo plaquetario se haya recuperado a  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , y hasta que la diarrea relacionada con el tratamiento esté completamente resuelta. Se debe retardar el tratamiento de 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado luego de un retardo de 2 semanas, debe considerarse la discontinuación del irinotecan.

Toxicidad Grado NCI <sup>b</sup> (Valor)	Durante un ciclo de terapia		Al comienzo del siguiente ciclo de terapia (luego de una recuperación adecuada), comparado con la dosis de inicio en el ciclo previo <sup>a</sup>	
	Semanalmente		Semanalmente	Una vez c/2 o 3 semanas
Ausencia de toxicidad	Mantenga el nivel de dosis		$\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta una dosis máxima de $150 \text{ mg/m}^2$	Mantenga el nivel de 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/ $\text{mm}^3$ )	Mantenga el nivel de dosis  $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$  Omita la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ cuando se resuelva a $\leq$ Grado 2  Omita la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ cuando se resuelva a $\leq$ Grado 2		Mantenga el nivel de dosis Mantenga el nivel de dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$  $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantenga el nivel de dosis Mantenga el nivel de dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$  $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Fiebre neutropénica (neutropenia Grado 4 & fiebre $\geq$ Grado 2)	Omita la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ cuando se resuelva		$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis para la leucopenia, trombocitopenia, y anemia, durante un ciclo de terapia y al inicio de los ciclos de terapia subsecuentes también están basadas en los criterios de toxicidad NCI, y son idénticas a las recomendadas para la neutropenia arriba.			
Diarrea 1 (2-3 evacuaciones/día >preTx <sup>c</sup> ) 2 (4-6 evacuaciones/día >preTx <sup>c</sup> )	Mantenga el nivel de dosis  $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$		Mantenga el nivel de dosis  Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis  Mantenga el nivel de dosis

3 (7-9 evacuaciones/día >preTx <sup>c</sup> )	Omita la dosis, luego ↓25 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelva a ≤ Grado 2	↓25 mg/m <sup>2</sup>	↓50 mg/m <sup>2</sup>
4 (≥10 evacuaciones/día >preTx <sup>c</sup> )	Omita la dosis, luego ↓50 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelva a ≤ Grado 2	↓50 mg/m <sup>2</sup>	↓50 mg/m <sup>2</sup>
Otras toxicidades no hematológicas <sup>d</sup>			
1	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
2	↓25 mg/m <sup>2</sup>	↓25 mg/m <sup>2</sup>	↓50 mg/m <sup>2</sup>
3	Omita la dosis, luego ↓25 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelva a ≤ Grado 2	↓25 mg/m <sup>2</sup>	↓50 mg/m <sup>2</sup>
4	Omita la dosis, luego ↓50 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelva a ≤ Grado 2	↓50 mg/m <sup>2</sup>	↓50 mg/m <sup>2</sup>

<sup>a</sup> Todas las modificaciones de la dosis deben estar basadas en la peor toxicidad precedente.

<sup>b</sup> Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer.

<sup>c</sup> Pretratamiento.

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

**Tabla 4. Modificaciones Recomendadas en la Dosis para los Esquemas en combinación de Irinotecan/5-Fluoracilo/Leucovorina**

Los pacientes deben regresar a su función intestinal pretratamiento sin requerir medicaciones antidiarreicas durante al menos 24 horas antes de la administración de la siguiente quimioterapia. Un nuevo ciclo de terapia no debe comenzar hasta que el conteo granulocitario se haya recuperado a  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ , y hasta que el conteo plaquetario se haya recuperado a  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , y hasta que la diarrea relacionada con el tratamiento esté completamente resuelta. El tratamiento debe ser retardado 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado luego de un retardo de 2 semanas, debe considerarse la discontinuación del irinotecan.

Toxicidad Grado NCI <sup>b</sup> (Valor)	Durante un ciclo de terapia	Al comienzo de los Ciclos Subsecuentes de Terapia
Sin toxicidad	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Neutropenia 1 (1.500 a 1.999/mm <sup>3</sup> )	Mantenga el nivel de dosis <sup>c</sup>	Mantenga el nivel de dosis <sup>c</sup>
2 (1.000 a 1.499/mm <sup>3</sup> )	↓ 1 nivel de dosis <sup>d</sup>	Mantenga el nivel de dosis
3 (500 a 999/mm <sup>3</sup> )	Omita la dosis, luego ↓ 1 nivel de	↓ 1 nivel de dosis <sup>d</sup>

4 (<500/mm <sup>3</sup> )	dosis cuando se resuelva a ≤ Grado 2 Omita la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis cuando se resuelva a ≤ Grado 2 <sup>d</sup>	↓ 2 niveles de dosis
Fiebre neutropénica (neutropenia Grado 4 & fiebre ≥ Grado 2)	Omita la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis cuando se resuelva	↓ 2 niveles de dosis
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis para la leucopenia o la trombocitopenia durante un ciclo de terapia y al comienzo de los ciclos subsecuentes de terapia también están basadas en los criterios de toxicidad NCI, y son idénticas a las recomendadas para la neutropenia arriba	
Diarrea 1 (2-3 evacuaciones/día >preTx <sup>c</sup> ) 2 (4-6 evacuaciones/día >preTx <sup>c</sup> ) 3 (7-9 evacuaciones/día >preTx <sup>c</sup> ) 4 (≥10 evacuaciones/día >preTx <sup>c</sup> )	Retarde la dosis hasta que se resuelva a la línea de base (bsl), luego de la misma dosis Omita la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis cuando se resuelva a la bsl Omita la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis cuando se resuelva a la bsl Omita la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis cuando se resuelva a la bsl	Mantenga el nivel de dosis Mantenga el nivel de dosis ↓ 1 nivel de dosis ↓ 2 niveles de dosis
Otras toxicidades no hematológicas <sup>f</sup> 1 2 3 4	Mantenga el nivel de dosis Omita la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis cuando se resuelva a ≤ Grado 1 Omita la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis cuando se resuelva a ≤ Grado 2 Omita la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis cuando se resuelva a ≤ Grado 2 <i>Para la mucositis/estomatitis disminuya solamente el 5-FU, no el irinotecan<sup>g</sup></i>	Mantenga el nivel de dosis Mantenga el nivel de dosis ↓ 1 nivel de dosis ↓ 2 niveles de dosis <i>Para la mucositis/estomatitis disminuya solamente el 5-FU, no el irinotecan<sup>g</sup></i>

<sup>a</sup> La modificación de la dosis se refiere al irinotecan y al 5-FU; la dosis de LV permanece fija a 20 mg/m<sup>2</sup> (no ajustada).

<sup>b</sup> Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer.

<sup>c</sup> Se refiere a la dosis inicial utilizada en el ciclo previo.

<sup>d</sup> Irinotecan: reducciones del nivel de dosis = disminuciones de 25 mg/m<sup>2</sup>; 5-fluorouracilo: reducciones del nivel de dosis = disminuciones de 100 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Pretratamiento.

<sup>f</sup> Excluye alopecia, anorexia, y astenia.

<sup>g</sup> Para la mucositis/estomatitis disminuya solamente el 5-FU, no el irinotecan.

**Tabla 5. Modificaciones de la Dosis al Inicio de un Nuevo Ciclo del Esquema de Combinación de Cisplatino e Irinotecan (mg/m<sup>2</sup>) - Basado en la Peor Toxicidad Observada en el Ciclo Previo**

No debe iniciarse un nuevo ciclo de terapia hasta que el conteo de granulocitos se haya recuperado a  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ , y hasta que el conteo plaquetario se haya recuperado a  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , y hasta que la diarrea relacionada con el tratamiento esté completamente resuelta. Se debe retardar el tratamiento de 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado luego de un retardo de 2 semanas, debe considerarse la discontinuación del irinotecan.

<b>Toxicidad Grado NCI<sup>a</sup> (Valor)</b>	<b>Cisplatino<sup>b</sup></b>	<b>Irinotecan<sup>c</sup></b>
<b>Hematológica</b> Grado 0, 1, 2 o 3	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 4 Neutropenia febril, <sup>d</sup> sepsis, trombocitopenia que requiera transfusión	↓ 1 nivel de dosis ↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis ↓ 1 nivel de dosis
<b>No Hematológica</b>		
<b>Diarrea</b> Grado 0, 1 o 2	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 3 o 4	Mantenga el nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>Vómitos</b> Grado 0, 1 o 2	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 3	↓ 1 nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>Creatinina sérica</b> <1,5 mg/dL	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
1,5 – 2,0 mg/dL	↓ 2 niveles de dosis	Mantenga el nivel de dosis
>2,0 mg/dL	Omita la dosis	Mantenga el nivel de dosis
<b>Ototoxicidad</b> Grado 0 o 1	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis

Grado 3 o 4	Discontinúe el cisplatino	Mantenga el nivel de dosis
Neurotoxicidad Grado 0 o 1	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 3 o 4	Discontinúe el cisplatino	Mantenga el nivel de dosis
<b>Otras Toxicidades No Hematológicas</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 3 o 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis

<sup>a</sup> Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer.

<sup>b</sup> Cisplatino: reducciones del nivel de dosis = disminuciones de 7,5 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Irinotecan: reducciones del nivel de dosis = disminuciones de 10 mg/m<sup>2</sup>

<sup>d</sup> La neutropenia febril se define como en el CTC versión 2: temperatura ≥38,5°C concomitante con un ANC <1,0 x 10<sup>9</sup>/L.

**Tabla 6. Modificaciones de la Dosis Durante un Ciclo del Esquema de Combinación de Cisplatino e Irinotecan (mg/m<sup>2</sup>) Basado en la Peor Toxicidad Observada Desde el Inicio del Ciclo**

Toxicidad Grado NCI <sup>a</sup> (Valor)	Cisplatino <sup>b</sup>	Irinotecan <sup>c</sup>
<b>Hematológica</b>		
Grado 0 o 1	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Grado 3	↓ 2 niveles de dosis	↓ 2 niveles de dosis
Grado 4	Omita la dosis	Omita la dosis
Neutropenia febril, <sup>d</sup> sepsis, trombocitopenia que requiera transfusión	Omita la dosis	Omita la dosis
<b>No Hematológica</b>		
<b>Diarrea</b>		
Grado 0 o 1	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 2	Mantenga el nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Grado 3	Mantenga el nivel de dosis	Omita la dosis
Grado 4	Omita la dosis	Omita la dosis
<b>Vómitos</b>		
Grado 0, 1 o 2	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 3	↓ 1 nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis

Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Creatinina sérica <1,5 mg/dL	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
1,5 – 2,0 mg/dL	↓ 2 niveles de dosis	Mantenga el nivel de dosis
>2,0 mg/dL	Omita la dosis	Mantenga el nivel de dosis
Ototoxicidad		
Grado 0 o 1	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 3 o 4	Discontinúe el cisplatino	Mantenga el nivel de dosis
Neurotoxicidad		
Grado 0 o 1	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 3 o 4	Discontinúe el cisplatino	Mantenga el nivel de dosis
<b>Otras Toxicidades No Hematológicas</b>		
Grado 0 o 1	Mantenga el nivel de dosis	Mantenga el nivel de dosis
Grado 2, 3 o 4	Omita la dosis	Omita la dosis

<sup>a</sup> Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer.

<sup>b</sup> Cisplatino: reducciones del nivel de dosis = disminuciones de 7,5 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Irinotecan: reducciones del nivel de dosis = disminuciones de 10 mg/m<sup>2</sup>

<sup>d</sup> La neutropenia febril se define como en el CTC versión 2: temperatura ≥38,5°C concomitante con un ANC <1,0 x 10<sup>9</sup>/L.

### 4.3 Contraindicaciones

El irinotecan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o sus excipientes (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

#### Administración

El irinotecan debe ser administrado solamente bajo supervisión de un médico que esté experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer. El manejo apropiado de las complicaciones es posible solamente cuando se dispone con facilidad de adecuadas instalaciones diagnósticas y de tratamiento.

El irinotecan solamente será prescrito en los siguientes casos luego que los beneficios esperados han sido sopesados contra los posibles riesgos terapéuticos:

- En pacientes que presentan un factor de riesgo, particularmente aquellos con un estatus funcional de la OMS = 2.
- En los pocos casos raros en los que se considera que los pacientes probablemente no observarán las recomendaciones con respecto a los eventos adversos (necesidad de tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado combinado con una elevada ingesta de líquidos al comienzo de la diarrea retardada). Para dichos pacientes se recomienda una supervisión hospitalaria estricta.

### **Síntomas colinérgicos**

Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimación, diaforesis, ruborizaciones (vasodilatación), bradicardia, e hiperperistalsis intestinal, que puede ocasionar calambres abdominales y diarrea temprana (es decir, diarrea que ocurre generalmente durante o al cabo de las 8 horas siguientes a la administración del irinotecan). Estos síntomas pueden ser observados durante o poco después de la infusión de irinotecan, se piensa que están relacionados con la actividad anticolinesterasa del compuesto madre del irinotecan, y se espera que ocurran más frecuentemente con dosis mayores de irinotecan. La administración terapéutica o profiláctica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea debe considerarse (a menos que esté contraindicada clínicamente) en los pacientes que experimentan síntomas colinérgicos.

### **Extravasación**

Aun cuando el irinotecan no es un vesicante conocido, debe tenerse cuidado para evitar la extravasación, y el sitio de infusión debe ser monitorizado para determinar la presencia de signos de inflamación. Si llegase a ocurrir extravasación, debe enjuagarse el sitio, y se recomienda la aplicación de hielo.

### **Hepático**

En estudios clínicos, se han observado anomalías de enzimas hepáticas Grado 3 o 4 de los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) en menos del 10% de los pacientes. Estos eventos ocurren típicamente en pacientes con metástasis hepáticas conocidas, y no están relacionados claramente con el irinotecan.

### **Hematología**

El irinotecan ocasiona comúnmente neutropenia, leucopenia y anemia, cualquiera de las cuales pueden ser severas y, por lo tanto, no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia severa de la médula ósea. La trombocitopenia severa no es común. En estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia Grado 3 y 4 del NCI ha sido significativamente mayor en los pacientes que recibieron irradiación pélvica/abdominal previa en comparación con aquellos que no habían recibido dicha irradiación. Los pacientes

con niveles séricos de línea de base de la bilirrubina total de 1,0 mg/dL o más también han tenido una probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia Grado 3 o 4 del primer ciclo en comparación con aquellos con niveles de bilirrubina que eran menores de 1,0 mg/dL. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de neutropenia Grado 3 y 4 por edad o sexo (ver Sección 4.2 Posología y método de administración).

La fiebre neutropénica (neutropenia Grado 4 y fiebre  $\geq$  Grado 2 NCI concurrentes) ocurrió en menos del 10% de los pacientes en estudios clínicos; sin embargo, se han reportado muertes debidas a sepsis luego de la neutropenia severa en pacientes tratados con irinotecan. Las complicaciones neutropénicas deben ser manejadas rápidamente con soporte antibiótico. La terapia con irinotecan debe ser discontinuada temporalmente si ocurre fiebre neutropénica, o si el conteo absoluto de neutrófilos cae por debajo de  $1.000/\text{mm}^3$ . La dosis de irinotecan debe ser reducida si ocurre neutropenia clínicamente significativa (ver Sección 4.2 Posología y método de administración).

### **Pacientes con actividad UGT1A1 reducida**

La conversión metabólica de irinotecan al metabolito activo SN-38 está mediado por las enzimas carboxilesterasa y ocurre principalmente en el hígado. El SN-38 experimenta subsecuentemente conjugación para formar el metabolito glucurónido inactivo SN-38G. Esta reacción de glucuronidación esta mediada principalmente por uridina difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), la cual está codificada por el gen UGT1A1 (ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). El gen UGT1A1 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 el alelo variante UGT1A1 28. Esta variante y otras deficiencias congénitas en la expresión UGT1A1 (tales como el síndrome Crigler-Najjar y de Gilbert) están asociadas con la actividad enzimática reducida y la exposición sistémica incrementada a SN-38. Se observaron concentraciones superiores en el plasma de SN-38 en individuos homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 (también referido como genotipo 7/7 UGT1A1) versus pacientes que tienen uno o dos alelos de tipo salvaje.

Otro polimorfismo específico del gen UGT1A1 (que reduce la actividad de esta enzima) es una mutación sin sentido conocida como variante UGT1A1\*6.

Los pacientes con variantes UGT1A1\*28 o \*6 (especialmente si son homocigotos) tienen un mayor riesgo de experimentar eventos adversos como neutropenia y diarrea. Se debe considerar una dosis inicial reducida de irinotecan para pacientes homocigotos (ver Sección 4.2 Posología y método de administración). Además, los pacientes homocigotos y heterocigotos \*28 y \*6 deben ser monitoreados de cerca para detectar neutropenia y diarrea.

La reducción exacta en la dosis de inicio en esta población de pacientes no ha sido establecida y cualquier modificación subsecuente de la dosis se debe basar en la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

Para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar neutropenia y diarrea, la genotipificación de UGT1A1 puede ser útil. Más en detalle, la genotipificación de

UGT1A1\*28 puede ser útil en caucásicos, africanos y latinos, UGT1A1\*6 en asiáticos orientales y UGT1A1\*28 y \*6 combinados en chinos y japoneses, ya que estas son las poblaciones en las que estas variantes son más prevalentes.

### **Reacciones de hipersensibilidad**

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

### **Efectos inmunosupresores/susceptibilidad aumentada a infecciones**

La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo a irinotecan pueden resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con vacunas vivas debe evitarse en pacientes que reciban irinotecan, Vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse, pero la respuesta a tales vacunas puede estar disminuida.

### **Diarrea tardía**

La diarrea tardía (aquella que ocurre generalmente más de 8 horas luego de la administración del irinotecan) puede ser prolongada, puede llevar a deshidratación, desbalance de electrolitos, o sepsis, y puede ser amenazadora de la vida. En los estudios clínicos que evaluaron el esquema de dosificación cada 3 semanas, la mediana del tiempo hasta el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días luego de la infusión del irinotecan. En los estudios clínicos que evaluaron el esquema de dosificación semanal, la mediana del tiempo hasta el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días luego de la administración del irinotecan. Para los pacientes que comienzan el tratamiento a la dosis semanal de 125 mg/m<sup>2</sup>, la mediana de la duración de cualquier grado de diarrea tardía fue de 3 días. Entre aquellos pacientes tratados con la dosis semanal de 125 mg/m<sup>2</sup> y que experimentaron diarrea tardía en Grado 3 o 4, la mediana de la duración del episodio completo de diarrea fue de 7 días. La frecuencia de diarrea tardía Grado 3 y 4 por edad fue significativamente mayor en los pacientes  $\geq$  65 años en comparación con los pacientes  $<$  65 años de edad. Sin embargo, los pacientes con  $\geq$  65 años deben ser monitoreados con cuidado por un mayor riesgo de diarrea inicial observada en esta población. Se observó ulceración colónica, algunas veces con sangrado, en asociación con la diarrea inducida por irinotecan.

La diarrea tardía debe ser tratada rápidamente con loperamida al observar el primer episodio de heces pobremente formadas o sueltas, o al inicio más temprano de movimientos intestinales más frecuentes que los esperados normalmente para el paciente. El régimen de dosificación recomendado para la loperamida es de 4 mg al primer inicio de la diarrea tardía y luego 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente se encuentre libre de diarrea durante al menos 12 horas. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. No se recomienda que la loperamida sea utilizada por más de 48 horas consecutivas a estas dosis, debido al riesgo de íleo paralítico, ni por menos de 12 horas. No se recomienda la premedicación con loperamida. Los pacientes con diarrea deben ser monitorizados cuidadosamente y deben recibir reemplazo de líquidos y electrolitos si se deshidratan, y deben recibir soporte antibiótico si desarrollan íleo, fiebre o neutropenia

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

- Diarrea asociada con fiebre
- Diarrea severa (que requiere hidratación intravenosa),
- Pacientes con vómitos asociados con diarrea retardada (es decir, tardía),
- Diarrea que persiste más allá de 48 horas luego del inicio de la terapia con loperamida en dosis altas.

Luego del primer tratamiento, los tratamientos quimioterapéuticos semanales subsecuentes deben ser retardados en los pacientes hasta el retorno de la función intestinal previa al tratamiento durante al menos 24 horas sin necesidad de medicación antidiarreica. Si ocurre diarrea Grado 2, 3 o 4 del NCI, las dosis subsecuentes de irinotecan deben ser reducidas dentro del ciclo actual (ver Sección 4.2 Posología y método de administración).

### **Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal**

Los pacientes no deben ser tratados con irinotecan hasta la resolución de la obstrucción intestinal.

### **Náuseas y vómitos**

El irinotecan es emetogénico. Las náuseas y los vómitos 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 deben ser administrados en el día de tratamiento, comenzando al menos 30 minutos antes de la administración del irinotecan. Los médicos también deben considerar el suministrarle a los pacientes un régimen antiemético para su uso subsiguiente según lo necesario. Los pacientes con vómitos asociados con diarrea retardada (es decir, tardía) deben ser hospitalizados tan pronto como sea posible para su tratamiento.

### **Neurológico**

Se han observado mareos, y algunas veces pueden representar evidencia sintomática de hipotensión ortostática en pacientes con deshidratación.

### **Renal**

Se han observado incrementos en el nitrógeno ureico sanguíneo o la creatinina sérica. Ha habido casos de insuficiencia renal aguda. Estos eventos generalmente han sido atribuidos a complicaciones de la infección o a la deshidratación relacionada con las náuseas, vómitos o diarrea. También se han reportado casos raros de disfunción renal debida al síndrome de lisis tumoral.

## **Respiratorio**

Se ha observado disnea Grado 3 o 4 del NCI. Se desconoce la extensión en la que la participación pulmonar maligna u otra enfermedad pulmonar existente puedan haber contribuido a la disnea. Se observó un síndrome pulmonar potencialmente amenazador de la vida, consistente de disnea, fiebre, y un patrón reticulonodular de la placa de rayos x de tórax, en un pequeño porcentaje de pacientes en los estudios japoneses iniciales. La contribución del irinotecan a estos eventos preliminares fue difícil de evaluar debido a que estos pacientes también tenían tumores pulmonares y algunos tenían enfermedad pulmonar no maligna preexistente.

La enfermedad pulmonar intersticial que se presenta como infiltrados pulmonares no es común durante la terapia con irinotecan. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser fatal. Los factores de riesgo posiblemente asociados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen la enfermedad pulmonar preexistente, el uso de medicamentos neumotóxicos, la terapia de radiación, y los factores estimuladores de colonias. Los pacientes con factores de riesgo deben ser monitorizados de cerca para evaluar la presencia de síntomas respiratorios antes y durante la terapia con irinotecan.

## **Otros**

Puesto que este producto contiene sorbitol, no es adecuado en los casos de intolerancia hereditaria a la fructosa.

## **Poblaciones especiales**

### Pediátrica

La efectividad del irinotecan en pacientes pediátricos no ha sido establecida (ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Se evaluaron los resultados provenientes de dos estudios abiertos, de grupo único. Ciento setenta niños con tumores sólidos refractarios fueron reclutados en un estudio de fase 2 en el que se infundieron 50 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan por 5 días consecutivos cada 3 semanas. La neutropenia Grado 3-4 fue experimentada por 54 (31,8%) pacientes. La neutropenia estuvo complicada con fiebre en 15 (8,8%) pacientes. Se observó diarrea Grado 3-4 en 35 (20,6%) pacientes. Este perfil de eventos adversos fue comparable al observado en los adultos.

En la segunda prueba de la fase dos de 21 niños con rhabdomiocarcinoma previamente no tratado, se infundieron 20 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan por 5 días consecutivos en las semanas 0, 1, 3 y 4. Esta terapia de agente único estuvo seguida por una terapia multimodal. La acumulación para la fase de irinotecan como agente único se detuvo debido al elevado porcentaje (28,6%) de enfermedad progresiva y muerte tempranas (14%). El perfil de eventos adversos fue diferente en comparación con el observado en los adultos; los eventos adversos Grado 3 o 4 más significativos fueron la deshidratación, experimentada por 6 pacientes (28,6%), asociada con hipocalemia severa en 5 pacientes (23,8%) y con hiponatremia en 3 pacientes (14,3%); además, la infección Grado 3-4 se reportó en 5 pacientes (23,8%) (Entre todos los cursos de terapia y sin importar la relación causal).

## Geriátrica

Las recomendaciones de dosificación específicas pueden aplicar a esta población dependiendo del régimen utilizado (ver Sección 4.2 Posología y método de administración).

## Insuficiencia hepática

En pacientes con hiperbilirrubinemia, la depuración del irinotecan está disminuida (ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas), y, por lo tanto, el riesgo de toxicidad hematológica está aumentado. El uso de irinotecan en pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total  $> 3,0$  x el límite superior institucional de lo normal (IULN) administrado como agente único en el esquema de dosificación de una vez cada 3 semanas no ha sido establecido (ver Sección 4.2 Posología y método de administración). La función hepática debe ser monitorizada antes del inicio del tratamiento, y también mensualmente, o según lo que esté indicado clínicamente.

## Terapia de irradiación

Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal se encuentran en riesgo aumentado de mielosupresión luego de la administración del irinotecan. Los médicos deberían tener precaución al tratar pacientes con irradiación previa extensa. Las recomendaciones de dosificación específicas pueden aplicar a esta población dependiendo del régimen utilizado (ver Sección 4.2 Posología y método de administración).

## **Estatus funcional**

Los pacientes con un pobre estatus funcional se encuentran en riesgo aumentado de eventos adversos relacionados con el irinotecan. Las recomendaciones específicas de dosificación para los pacientes con un estatus funcional de 2 del Grupo Cooperativo Oriental de Oncología (ECOG) pueden aplicar dependiendo del régimen utilizado (ver Sección 4.2 Posología y método de administración). Los pacientes con un estatus funcional de 3 o 4 no deberían recibir irinotecan. En los pacientes que reciben irinotecan/5-FU/LV o 5-FU/LV en estudios clínicos que compararon estos agentes, se observaron porcentajes mayores de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuación del tratamiento en el primer ciclo, y muertes tempranas, en pacientes con un estatus funcional de línea de base de 2 en comparación con los pacientes con un estatus funcional de línea de base de 0 o 1.

## **Cáncer gástrico**

Los pacientes con cáncer gástrico parecen experimentar una mayor mielosupresión y otras toxicidades cuando reciben irinotecan. Debe considerarse una dosis de inicio menor en estos pacientes (ver Sección 4.2 Posología y método de administración).

## **4.5 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 irinotecan con estos fármacos.

#### Ketoconazol

La depuración del irinotecan está reducida en gran parte en los pacientes que reciben ketoconazol concomitante, llevando a una exposición aumentada al SN-38. El ketoconazol debe ser discontinuado al menos una semana antes de comenzar la terapia con irinotecan, y no debe ser administrado durante la terapia con irinotecan.

#### Sulfato de atazanavir

La coadministración de sulfato de atazanavir, un inhibidor del CYP3A4 y del UGT1A1, tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo del irinotecan. Los médicos deben tener esto en consideración cuando coadministran estos medicamentos.

### **Inductores de CYP3A4**

#### Anticonvulsivantes

La administración concomitante de medicamentos anticonvulsivantes inductores del CYP3A (es decir, carbamazepina, fenobarbital, o fenitoína) lleva a una exposición reducida al metabolito activo SN-38. Debe darse consideración al inicio o sustitución de los anticonvulsivantes no inductores de enzimas al menos una semana antes del inicio de la terapia con irinotecan en pacientes que requieren tratamiento anticonvulsivante.

#### Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

La exposición al metabolito activo SN-38 está reducida en los pacientes que toman hierba de San Juan concomitante. La hierba de San Juan debe ser discontinuada al menos una semana antes del primer ciclo de irinotecan, y no debe ser administrada durante la terapia con irinotecan.

## **Otras interacciones**

### Agentes bloqueadores neuromusculares

No puede descartarse la interacción entre el irinotecan y los agentes bloqueadores neuromusculares, ya que el irinotecan posee actividad anticolinesterasa. Los medicamentos con actividad colinesterasa pueden prolongar los efectos bloqueadores neuromusculares del suxametonio, y el bloqueo neuromuscular de los medicamentos no despolarizantes puede estar antagonizado.

### Agentes antineoplásicos

Se esperaría que los efectos adversos del irinotecan, tales como la mielosupresión y la diarrea, sean exacerbados por otros agentes antineoplásicos que tengan un perfil similar de efectos adversos.

### Dexametasona

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

Se ha observado hiperglicemia en pacientes con historia de diabetes mellitus o evidencia de intolerancia a la glucosa antes de la administración del irinotecan. Es probable que la dexametasona, administrada como profilaxis antiemética, contribuyese a la hiperglicemia en algunos pacientes.

### Laxantes

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

### Diuréticos

La deshidratación secundaria a los vómitos y/o diarrea puede ser inducida por el irinotecan. El médico puede desear retirar los diuréticos durante la dosificación con irinotecan y durante los períodos de vómito o diarrea activos.

### Bevacizumab

Los resultados de un ensayo de interacción fármaco-fármaco específico no han demostrado efecto significativo de bevacizumab en la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo SN-38.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

No existen estudios adecuados y bien controlados del irinotecan en mujeres embarazadas. El irinotecan es teratogénico en ratas y conejos (ver Sección 5.3 Datos de seguridad preclínica). El irinotecan puede ocasionar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada.

Las mujeres en edad fértil no deben iniciar el tratamiento con irinotecan hasta que se excluya el embarazo. Se debe evitar el embarazo si cualquiera de las dos personas está en tratamiento con irinotecan.

Debido a la posibilidad de genotoxicidad, se debe aconsejar a las pacientes con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la última dosis de irinotecan.

Debido a la posibilidad de genotoxicidad, se debe aconsejar a los pacientes varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de irinotecan.

### **Lactancia**

Los datos disponibles se limitan a un solo paciente. El irinotecan y su metabolito activo SN-38 se midieron en la leche de un lactante. Se desconoce el efecto sobre el recién nacido/bebé. Debido al potencial de reacciones adversas serias en los bebés lactantes, se recomienda no amamantar cuando se recibe terapia con irinotecan.

En ratas, la radioactividad apareció en la leche al cabo de 5 minutos de la administración intravenosa de irinotecan radiomarcado, y estuvo concentrada hasta 65 veces 4 horas después de la administración en relación con las concentraciones plasmáticas.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas**

No se ha evaluado el efecto del irinotecan sobre la capacidad para manejar o utilizar maquinaria. Sin embargo, los pacientes deben ser prevenidos acerca del potencial para mareos o alteraciones visuales que pueden ocurrir al cabo de 24 horas de la administración del irinotecan, y debe aconsejarseles que no manejen u operen maquinaria si ocurren estos síntomas (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

## **4.8 Efectos indeseables**

### **Estudios clínicos**

Se han recolectado extensamente datos de reacciones adversas, y se han analizado para el programa de estudios clínicos en el cáncer colorrectal metastásico que recurrió o progresó luego de la terapia basada en 5-FU (segunda línea), y los mismos se presentan abajo

(población de pacientes descrita abajo). Se espera que las reacciones adversas para otras indicaciones sean similares a aquellos para el cáncer colorrectal de segunda línea.

Las reacciones adversas detalladas en esta sección se refieren a irinotecan. No hay evidencia de que el perfil de seguridad de irinotecan esté influenciado por cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales reportadas fueron aquellos que se esperaron de cetuximab (tales como erupción acneiforme). Es por esto por lo que se debe referir a la información completa de prescripción de cetuximab.

La hipertensión Grado 3 fue el riesgo principal significativo involucrado con la adición de bevacizumab al bolo de irinotecan/5-FU/FA. Adicionalmente, hubo un pequeño incremento en las reacciones adversas de diarrea y leucopenia en la quimioterapia Grado 3/4 con este régimen comparado con pacientes que recibieron irinotecan/5-FU/FA solos. Para información adicional de eventos adversos en combinación con bevacizumab, refiérase a la información completa de prescripción de bevacizumab.

Las reacciones adversas del medicamento reportadas en pacientes tratados con la combinación de irinotecan más capecitabina adicional a los vistos con monoterapia de capecitabina u observados a una frecuencia grupal superior con la combinación comparados con la monoterapia de capecitabina incluye:

*Muy común, todos los grados:* trombosis/embolismo

*Común, todos los grados:* reacción de hipersensibilidad, isquemia cardiaca/infarto

*Común, Grado 3 y Grado 4:* neutropenia febril

Para la información completa de las reacciones adversas del capecitabina, refiérase a la información de prescripción de capecitabina.

Las reacciones adversas a medicamentos de Grado 3 y Grado 4 reportadas en pacientes tratados con irinotecan en combinación con capecitabina y bevacizumab adicionalmente a los observados con la monoterapia de capecitabina o vistos a una frecuencia grupal superior con la combinación comparado con la monoterapia de capecitabina incluye:

*Común, Grado 3 y Grado 4:* neutropenia, trombosis/embolismo, hipertensión, e isquemia cardiaca/infarto

Para la información completa de las reacciones adversas del capecitabina, refiérase a la información de prescripción de capecitabina y bevacizumab.

### **Estudios clínicos del esquema de dosificación semanal como agente único con 100 a 125 mg/m<sup>2</sup>**

El esquema de dosis semanal de irinotecan se evaluó en 3 estudios clínicos de 304 pacientes con carcinoma metastático del colon o recto que había recurrido o progresado luego de la terapia basada en 5-FU. Cinco muertes (1,6%) estuvieron potencialmente

relacionadas con el medicamento. Estos 5 pacientes experimentaron una constelación de eventos médicos (mielosupresión, sepsis neutropénica sin fiebre, obstrucción del intestino delgado, acumulación de líquido, estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea, y deshidratación) que son efectos conocidos del irinotecan. La fiebre neutropénica, definida como una neutropenia Grado 4 NCI y como fiebre Grado 2 o más, ocurrió en otros 9 pacientes; estos pacientes se recuperaron con cuidado de soporte.

Ochenta y un pacientes (26,6%) fueron hospitalizados por eventos considerados como relacionados con la administración del irinotecan. Las razones primarias para la hospitalización relacionada con el medicamento fueron la diarrea, con o sin náuseas y/o vómitos; neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y/o fiebre; y náuseas y/o vómitos.

Los ajustes en la dosis de irinotecan se realizaron durante el ciclo de tratamiento y para los ciclos subsecuentes sobre la base de la tolerancia del paciente individual. Las razones más comunes para la reducción de la dosis fueron la diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3%) discontinuaron el tratamiento con irinotecan debido a eventos adversos.

### **Estudios clínicos del esquema de dosificación una vez cada 3 Semanas como agente único con 300 a 350 mg/m<sup>2</sup>**

Un total de 316 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, cuya enfermedad había progresado luego de la terapia previa con 5-FU, recibieron irinotecan en 2 estudios que involucraron la administración una vez cada 3 semanas. Tres muertes (1%) estuvieron potencialmente relacionadas con el tratamiento con irinotecan, y fueron atribuidas a la infección neutropénica, diarrea Grado 4, y astenia, respectivamente. Las hospitalizaciones debidas a eventos adversos serios, ya fuese que estuviesen relacionados o no con la administración del irinotecan, ocurrieron al menos una vez en el 60% de los pacientes que recibieron irinotecan, y el 8% de los pacientes tratados con irinotecan discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos.

### **Listado de eventos adversos**

Los eventos adversos relacionados con el medicamento (Grados 1-4 del NCI) según lo considerado por el investigador, que fueron reportados en más del 10% de los 304 pacientes reclutados en los 3 estudios del esquema de dosificación semanal, están enumerados por sistema corporal en orden de frecuencia descendente en la Tabla 7.

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

<i>Desórdenes gastrointestinales</i>	Diarrea tardía, náuseas, vómitos, diarrea temprana, calambres/dolor abdominal. Anorexia, estomatitis
<i>Desórdenes hematológicos y del sistema linfático</i>	Leucopenia, anemia, neutropenia
<i>Desórdenes generales y condiciones</i>	Astenia, fiebre

<i>en el sitio de administración</i>	
<i>Desórdenes del metabolismo y la nutrición</i>	Peso disminuido, deshidratación
<i>Desórdenes cutáneos y del tejido subcutáneo</i>	Alopecia
<i>Desórdenes vasculares</i>	Eventos tromboembólicos*

\* Incluye angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, émbolo de la extremidad inferior, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, enfermedad vascular periférica, émbolo pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, desorden vascular.

Los eventos adversos Grado 3 o 4 del NCI reportados en los estudios clínicos de los esquemas de dosificación semanal y de una vez cada 3 semanas (N=620) están enumerados en las Tablas 8 a la 10.

**Tabla 8. Eventos Adversos Relacionados con el Medicamento de Grado 3 o 4 del NCI Observados en más del 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<i>Desórdenes gastrointestinales</i>	Diarrea tardía, náuseas, calambres/dolor abdominal
<i>Desórdenes hematológicos y del sistema linfático</i>	Leucopenia, neutropenia
<i>Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo</i>	Alopecia

**Tabla 9. Eventos Adversos Relacionados con el Medicamento de Grado 3 o 4 del NCI Observados en 1% a 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infección
<i>Desórdenes gastrointestinales</i>	Vómitos, diarrea temprana, constipación, anorexia, mucositis
<i>Desórdenes hematológicos y del sistema linfático</i>	Anemia, trombocitopenia
<i>Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración</i>	Astenia, fiebre, dolor
<i>Desórdenes del metabolismo y la nutrición</i>	Deshidratación, hipovolemia
<i>Desórdenes hepato biliares</i>	Hiperbilirrubinemia
<i>Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales</i>	Disnea
<i>Investigaciones</i>	Creatinina aumentada

**Tabla 10. Eventos Adversos Relacionados con el Medicamento de Grado 3 o 4 del NCI Observados en menos de 1% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<i>Infecciones e infestaciones</i>	Sepsis
<i>Desórdenes gastrointestinales</i>	Desorden rectal, moniliasis GI
<i>Desórdenes generales y condiciones en</i>	Escalofríos, malestar

<i>el sitio de administración</i>	
<i>Desórdenes del metabolismo y la nutrición</i>	Peso disminuido, hipocalcemia, hipomagnesemia
<i>Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo</i>	Erupción, signos cutáneos
<i>Desórdenes del sistema nervioso</i>	Marcha anormal, confusión, cefalea
<i>Desórdenes cardiacos</i>	Hipotensión, síncope, desórdenes cardiovasculares
<i>Desórdenes renales y urinarios</i>	Infección del tracto urinario
<i>Desórdenes del sistema reproductivo y de la mama</i>	Dolor mamario
<i>Investigaciones</i>	Fosfatasa alcalina aumentada, GGTP aumentada

Los siguientes eventos adicionales relacionados con el medicamento han sido reportados en estudios clínicos con el irinotecan, pero no llenan los criterios definidos arriba como > 10% Grados 1-4 del NCI relacionados con el medicamento, o como un evento Grado 3 o 4 del NCI relacionado con el medicamento: rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimación, diaforesis, acaloramiento, bradicardia, mareos, extravasación, síndrome de lisis tumoral, y ulceración colónica.

### **Vigilancia post-comercialización**

#### Desórdenes cardíacos

Se han observado eventos isquémicos miocárdicos en la terapia con irinotecan predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca, otros factores de riesgo conocidos para enfermedad cardíaca o previa quimioterapia citotóxica (ver Tabla 7, eventos tromboembólicos).

#### Desórdenes gastrointestinales

Se reportaron casos infrecuentes de obstrucción intestinal, íleo, o hemorragia gastrointestinal, y casos raros de colitis, incluyendo tiflitis, colitis isquémica y ulcerativa. En algunos casos, la colitis estuvo complicada con ulceración, sangrado, íleo, o infección. También se han reportado casos de íleo sin colitis precedente. Se presentaron casos raros de perforación intestinal.

Se han reportado casos raros de pancreatitis sintomática o elevación de enzimas pancreáticas asintomática.

#### Hipovolemia

Ha habido casos raros de deterioro renal e insuficiencia renal aguda, generalmente en pacientes que quedan infectados y/o depletados de volumen por toxicidades gastrointestinales severas.

Se han observados casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia circulatoria en pacientes que experimentan episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o vómitos o sepsis.

#### Infecciones e infestaciones

Se han reportado infecciones bacterianas, fúngicas y virales.

#### Desórdenes del sistema inmune

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides severas (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

#### Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Se han reportado efectos tempranos tales como la contracción o calambres musculares y las parestesias.

#### 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.

#### Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales

La enfermedad pulmonar intersticial que se presenta como infiltrados pulmonares no es común durante la terapia con irinotecan. Se han reportado efectos tempranos tales como la disnea (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso). Hipo también ha sido reportado.

#### Investigaciones

Se han reportado casos raros de hiponatremia, relacionada en su mayor parte con diarrea y vómitos. Se han reportado muy raramente incrementos en los niveles séricos de transaminasas (es decir, AST y ALT) en ausencia de metástasis hepática progresiva.

### **4.9 Sobredosis**

Se han administrado dosis únicas de hasta 750 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan a pacientes con diversos cánceres. Los eventos adversos en estos pacientes fueron similares a los reportados con las dosificaciones y regímenes recomendados. Ha habido reportes de dosificación a dosis hasta aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada, la cual puede ser fatal. Las reacciones adversas más significativas reportadas fueron la neutropenia y diarreas severas. Debe instituirse el cuidado de soporte máximo para prevenir la deshidratación debida a diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa. No existe un antídoto conocido para la sobredosis de irinotecan.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

#### Clase terapéutica

El clorhidrato de irinotecan es un agente antineoplásico de la clase de inhibidores de la topoisomerasa I investigado clínicamente como CPT-11. El irinotecan es un derivado semisintético de la camptotecina, un alcaloide extraído de plantas tales como la *Camptotheca acuminata* o químicamente sintetizado.

#### Mecanismo de acción

El irinotecan y su metabolito activo SN-38 se unen al complejo topoisomerasa I-ADN y previene la re-ligadura de estas rupturas simples de las tiras de ADN. La investigación actual sugiere que la citotoxicidad del irinotecan se debe al daño doble a la tira del ADN producido durante la síntesis del mismo 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 hidrosoluble del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 es formado a partir del irinotecan mediante el clivaje por carboxilesterasa del enlace carbamato entre la porción camptotecina y la cadena lateral dipiperidina. El SN-38 es aproximadamente 1.000 veces tan potente como el irinotecan como inhibidor de la topoisomerasa I purificada de líneas de células tumorales humanas y de roedores. Los ensayos de citotoxicidad *in vitro* muestran que la potencia del SN-38 en relación con el irinotecan varía de 2 a 2.000 veces. Sin embargo, los valores del área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (ABC) para el SN-38 son de 2% a 8% de irinotecan, y el SN-38 se encuentra unido en un 95% a las proteínas plasmáticas en comparación con aproximadamente un 50% de compuesto unido a las proteínas plasmáticas para el irinotecan. La contribución precisa del SN-38 a la actividad del irinotecan se desconoce. Tanto el irinotecan como el SN-38 existen en una forma lactona activa y en una forma aniónica hidroxilácida inactiva. Existe un equilibrio dependiente del pH entre las 2 formas, de tal manera que un pH ácido promueve la formación de la lactona, mientras que un pH más básico favorece la forma aniónica hidroxilácida.

#### Estudios clínicos

##### Terapia combinada para el tratamiento de primera línea del carcinoma colorrectal metastásico

*Irinotecan en Combinación con Cetuximab en Pacientes sin Tratamiento Previo*: EMR 62 202-013: Este estudio de selección aleatoria en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no recibieron tratamiento previo para la enfermedad metastásica comparó la combinación de cetuximab e irinotecan más 5-fluorouracil infusional/ácido folínico (5-FU/FA) (599 pacientes) con la misma quimioterapia individual (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores K-ras de tipo salvaje de la población de pacientes evaluables para el estatus K-ras comprendió el 64%.

Los datos de eficacia generados en este estudio se resumen en la Tabla 11 a continuación:

<b>Tabla 11. Resultados de Eficacia del Estudio EMR 62 202-013</b>				
Variable/estadística	Población general		Población con K-ras tipo salvaje	
	Cetuximab más FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab más FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR % (95% CI)	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 p	0,0038		0,0025	
PFS				
HR (95% CI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
Valor p	0,0479		0,0167	

CI=intervalo de confianza; FOLFIRI=irinotecan más 5-FU/FA infusional; ORR=tasa de respuesta objetivo (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial); PFS=tiempo de supervivencia sin progresión.

*Irinotecan en Combinación con Bevacizumab:* Un estudio clínico fase III, activo controlado, doble ciego y aleatorizado evaluó bevacizumab en combinación con irinotecan/5-FU/FA como tratamiento de primera línea para carcinoma metastático de colon o recto (Estudio AVF2107g). La adición de bevacizumab a la combinación de irinotecan/5-FU/FA resultó en un estadísticamente significativo incremento de la supervivencia total. El beneficio clínico, medido como supervivencia total, fue observado en todos los subgrupos de pacientes pre-especificados, incluyendo a aquellos definidos por edad, sexo, status de desempeño, localización del tumor primario, número de órganos involucrados, duración de la fase metastásica. Refiérase también a la información completa de prescripción de bevacizumab. Los resultados de eficacia del estudio AVF2107g están sumariados en la Tabla 12 abajo:

**Tabla 12. Resultados de Eficacia del Estudio AVF2107g**

	AVF2107g	
	Grupo 1 irinotecan/5-FU/FA + Placebo	Grupo 2 irinotecan/5-FU/FA + bevacizumab <sup>a</sup>
Número de Pacientes	411	402
Supervivencia total		
Tiempo medio (meses)	15,6	20,3
95% CI	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Cociente de peligro <sup>b</sup>	-	0,660
Valor p	-	0,00004
Supervivencia libre de progresión		

Tiempo Medio (meses)	6,2	10,6
Cociente de peligro	-	0,54
Valor p	-	<0,0001
Rango de respuesta total		
Rango (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Valor p	-	0,0036
Duración de respuesta		
Tiempo medio (meses)	7,1	10,4
25–75 percentile (meses)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

<sup>a</sup>5 mg/kg cada 2 semanas.

<sup>b</sup>En relación al grupo control.

CI=intervalo de confianza; 5-FU=5-fluorouracil; FA=ácido folínico

*Irinotecan en Combinación con Capecitabina:* Los datos de un estudio controlado, de selección aleatoria en fase III (CAIRO) sustentan el uso de capecitabina en una dosis inicial de 1.000 mg/m<sup>2</sup> por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecan para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. 820 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para recibir tratamiento secuencial (n=410) o tratamiento combinado (n=410). El tratamiento secuencial consistió del tratamiento de primera línea con capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces diariamente por 14 días), irinotecan de segunda línea (350 mg/m<sup>2</sup> el día 1), y la combinación de tercera línea de capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces diariamente por 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> el día 1). El tratamiento combinado consistió de tratamiento de primera línea de capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces diariamente por 14 días) combinado con irinotecan (250 mg/m<sup>2</sup> el día 1) (XELIRI) y capecitabina de segunda línea (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces diariamente por 14 días) más oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> el día 1). Todos los ciclos de tratamiento se registraron en intervalos de 3 semanas. En el tratamiento de primera línea la mediana de la supervivencia sin progresión en la población con intención de tratamiento fue 5,8 meses (95% CI, 5,1-6,2 meses) para la monoterapia de capecitabina y 7,8 meses (95% CI, 7,0-8,3 meses) para XELIRI (p=0,0002).

Los datos de un análisis intermedio de un estudio multicéntrico, de selección aleatoria, controlado en fase II (AIO KRK 0604) sustentan el uso de capecitabina a una dosis de inicio de 800 mg/m<sup>2</sup> por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecan y bevacizumab para el tratamiento de la primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. 115 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para el tratamiento con capecitabina combinado con irinotecan (XELIRI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m<sup>2</sup> dos veces diariamente por 2 semanas seguido de un periodo de descanso de 7 días), irinotecan (200 mg/m<sup>2</sup> como infusión de 30 minutos el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg como una infusión de 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para el tratamiento con capecitabina combinado con oxaliplatino más bevacizumab; capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces diariamente por 2 semanas seguido por un periodo de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> como una infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y

bevacizumab (7,5 mg/kg como una infusión de 30 a 90 minutos en día 1 cada 3 semanas). La supervivencia sin progresión a los 6 meses en la población con intención de tratamiento 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).

### Terapia combinada para el tratamiento de segunda línea del carcinoma colorrectal metastásico

*Irinotecan en Combinación con Cetuximab Después de la Falla de la Terapia Citotóxica Incluyendo al Irinotecan:* La eficacia de la combinación cetuximab con irinotecan fue investigada en dos estudios clínicos. Un total de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) luego de la falla con terapia citotóxica que haya incluido irinotecan y quienes tuvieron un status mínimo de 60 en la prueba de desempeño de Karnofsky pero que la mayoría de ellos tuvo un desempeño de Karnofsky de  $\geq 80$  recibieron el tratamiento combinado.

EMR 62 202-007: Este estudio aleatorizado comparó la combinación de cetuximab e irinotecan (218 pacientes) con la monoterapia de cetuximab (111 pacientes).

IMCL CP02-9923: Este estudio abierto de un grupo único investigó la terapia de combinación en 138 pacientes.

Los datos de eficacia de estos estudios se resumen en la Tabla 13 abajo:

**Tabla 13. Resultados de Eficacia de los Estudios EMR 62 202-007 e IMCL CP02-9923**

Estudio	N	ORR		DCR		PFS (meses)		OS (meses)	
		n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	Mediana	95%CI	Mediana	95%CI
<b>Cetuximab + irinotecan</b>									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
<b>Cetuximab</b>									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

CI = intervalo de confianza, DCR = rango de control de enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial, o enfermedad estable por al menos 6 semanas), ORR = rango de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS = tiempo de supervivencia total, PFS = supervivencia progresión- libre

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecan fue superior a la de la monoterapia con cetuximab, en términos de rango de respuesta objetiva (ORR), rango de control de la enfermedad (DCR por sus siglas en inglés: Disease Control Rate) y supervivencia progresión-libre (PFS por sus siglas en inglés: Progression-Free Survival). En el ensayo aleatorizado, se demostraron que no hay efectos en la supervivencia total (cociente de peligro 0,91, p = 0,48).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y distribución

Luego de la infusión intravenosa en humanos, las concentraciones plasmáticas del irinotecan disminuyen en forma multiexponencial, con un promedio de la eliminación terminal de la vida media de 6 horas aproximadamente. El promedio de eliminación terminal de la vida media del metabolito activo SN-38 está alrededor de 10 horas. Las vidas medias de las formas lactona (activa) del irinotecan y del SN-38 son similares a las del irinotecan y SN-38 totales, puesto que las formas lactona y las formas hidroxilado se encuentran en equilibrio.

A lo largo del rango de dosis de 50 a 350 mg/m<sup>2</sup>, la ABC del irinotecan aumenta linealmente con la dosis; la ABC del SN-38 aumenta menos que proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 generalmente se observan a cabo de una hora luego del final de una infusión de 90 minutos de irinotecan.

El irinotecan exhibe una moderada unión a proteínas plasmáticas (30% a 68% unidos). El SN-38 se encuentra altamente unido a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 95% unido). La proteína plasmática a la que el irinotecan y el SN-38 se unen predominantemente es la albúmina.

### Metabolismo y excreción

El irinotecan (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 glucuronido inactivo SN-38G. El irinotecan (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 es reducida en personas con polimorfismos genéticos que conllevan a la reducción de la actividad enzimática como la del polimorfismo UGT1A1\*28 (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso). El SN-38 glucuronido tuvo 1/50 a 1/100 de la actividad SN-38 en los ensayos de citotoxicidad utilizando 2 líneas celulares *in vitro*. La disposición del irinotecan no ha sido completamente dilucidada en humanos. La excreción urinaria en el irinotecan es de 11% a 20%; la del SN-38 < 1%; y la del SN-38 glucuronido, 3%. La excreción biliar y urinaria acumulativas del irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y SN-38 glucuronido) durante un período de 48 horas luego de la administración del irinotecan en 2 pacientes, varió de aproximadamente 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) hasta 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).

### Farmacocinética en poblaciones especiales

*Geriatrica:* La farmacocinética del irinotecan en la administración del esquema semanal fue evaluada en un estudio de 183 pacientes que fue diseñado prospectivamente para investigar el efecto de la edad en la toxicidad del irinotecan. Resultados de este estudio

indican que no hay diferencias en la farmacocinética del irinotecan, SN-38 y SN-38 glucurónido en pacientes <65 años comparado con pacientes ≥65 años de edad. En un estudio de 162 pacientes que no fue diseñado prospectivamente para investigar el efecto etario, se observó un valor pequeño (menor a 18%) pero con diferencias estadísticamente significativas a la dosis estándar en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes menores a 65 años y los ≥65 años. Aunque la ABC-24 a la dosis estándar para SN-38 en pacientes ≥ 65 años fue superior a 11% que, en los pacientes menores de 65 años, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

*Pediátrica:* Ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

La farmacocinética de irinotecan y sus principales metabolitos en la población pediátrica en estudios clínicos realizados en Estados Unidos y Europa. En términos generales, los resultados y las conclusiones generales relacionadas con la farmacocinética del irinotecan fueron comparables entre los estudios de Estados Unidos y Europa.

Algunas diferencias en los hallazgos de estos estudios probablemente son atribuibles a diferencias en las dosis investigadas (20 a 200 mg/m<sup>2</sup> y 200 a 720 mg/m<sup>2</sup> en los estudios de Estados Unidos y Europa, respectivamente) y a la marcada variabilidad entre pacientes en los valores determinados para los parámetros farmacocinéticos de irinotecan y SN-38.

#### Estudios de Estados Unidos

Los parámetros farmacocinéticos para el irinotecan y el SN-38 se determinaron en 2 estudios pediátricos de tumores sólidos a niveles de dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> (infusión de 60 minutos, n=48) y 125 mg/m<sup>2</sup> (infusión de 90 minutos n=6). La depuración del irinotecan (media ± DE) fue de 17,3 ± 6,7 L/h/m<sup>2</sup> para la dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>, y fue de 16,2 ± 4,6 L/h/m<sup>2</sup> para la dosis de 125 mg/m<sup>2</sup>, la cual es comparable a la observada en los adultos. En niños se observó una acumulación mínima del irinotecan y del SN-38, con regímenes de dosificación diaria (diariamente por 5 días cada 3 semanas o (diariamente por 5 días) por 2 semanas cada 3 semanas). Los valores de dosis normalizados del ABC del SN-38 de los adultos y niños, fueron comparables, siendo inconsistente con el aumento de la depuración de irinotecan observado en la población pediátrica y probablemente fue reflejo de la marcada variabilidad entre pacientes (Los valores de %CV para el ABC de SN-38 fueron de 84 a 120%). Realmente la exposición al SN-38 en pacientes pediátricos fue aproximadamente 30% más baja que en adultos cuando se hace la comparación sin tener en cuenta lo relacionado con la variabilidad de los datos.

#### Estudios europeos

La farmacocinética de irinotecan y sus principales metabolitos fue investigada en pacientes pediátricos con tumores sólidos en un estudio fase I, en niveles de dosis de 200 a 720 mg/m<sup>2</sup> (infusión de 2 horas, n=77). La exposición sistémica a irinotecan, SN-38, APC y NPC fue proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de irinotecan y sus metabolitos demostraron una marcada variabilidad entre pacientes con valores (media ± D.E.) para la depuración plasmática de irinotecan de 18 ± 8 L/h/m<sup>2</sup> y volumen de

distribución en estado estable de  $104 \pm 84$  L/m<sup>2</sup>. La depuración de irinotecan fue 26% más baja en adolescentes que en niños y las exposiciones de dosis normalizadas del SN-38 y el SN38G fueron 52% y 105% más altas en adolescentes que en niños, respectivamente. La depuración de irinotecan fue más alta y los valores de dosis normalizados para SN-38, SN38G y la exposición APC fueron más bajos en pacientes pediátricos que en población adulta.

Se realizó un análisis poblacional de la farmacocinética de irinotecan en 83 niños y adolescentes con rhabdomyosarcoma recurrente o refractario, tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) incluyendo meduloblastoma o neuroblastoma, que recibían 600 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan en infusión de 1 hora una vez cada 3 semanas como parte de la fase II del estudio. Los valores promedio de depuración de irinotecan y el ABC demostraron que la gran inter e intra-variabilidad entre individuos fue similar a aquellas determinadas a la misma dosis en el estudio europeo en pacientes pediátricos en fase I.

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

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

*Insuficiencia hepática:* (ver Sección 4.2 Posología y método de administración). La depuración del irinotecan está disminuida en los pacientes con disfunción hepática, mientras que la exposición relativa al metabolito activo SN-38 está aumentada. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro hepático, según lo medido por las elevaciones en las concentraciones séricas de bilirrubina total y de transaminasas.

*Insuficiencia renal:* No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del irinotecan (ver Sección 4.2 Posología y método de administración).

### 5.3 Datos de seguridad preclínica

#### Toxicología

En el siguiente cuadro Tabla 14 se muestra la toxicidad intravenosa aguda del irinotecan en animales. La letalidad se observó luego de las 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 recomendada en humanos de 125 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente). La muerte estuvo precedida por cianosis, temblores, dificultad respiratoria, y convulsiones. Los estudios de toxicidad subaguda muestran que el irinotecan afecta los tejidos con una proliferación celular rápida (médula ósea, epitelio intestinal, timo, bazo, ganglios linfáticos, y testículos).

**Tabla 14. La toxicidad aguda de Irinotecan (IV) en los Animales**

Especie	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
Ratón	132-134
Rata	84-85
Perro	40-80

## **Carcinogenicidad/Mutagenicidad**

No se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo con el irinotecan. Sin embargo, las ratas recibieron dosis intravenosas de 2 mg/kg o 25 mg/kg una vez a la semana por 13 semanas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo una  $C_{max}$  y ABC del irinotecan fueron alrededor de 7,0 y 1,3 veces los valores respectivos en los pacientes que recibieron 125 mg/m<sup>2</sup>), y luego se les permitió recuperarse por 91 semanas. Bajo estas condiciones, hubo una tendencia lineal significativa con la dosis para la incidencia de pólipos estromales endometriales del cuerno uterino y sarcomas estromales endometriales combinados.

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

## **Reproducción**

No se observaron efectos adversos significativos sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo general luego de la administración intravenosa de irinotecan en dosis de hasta 6 mg/kg/día a ratas. Sin embargo, se observó una atrofia de los órganos reproductivos de los machos luego de la administración de dosis múltiples diarias de irinotecan tanto en los roedores a nivel de 20 mg/kg (lo cual en estudios separados produjo una  $C_{max}$  y una ABC del irinotecan de alrededor de 5 y 1 veces, respectivamente, los valores correspondientes en los pacientes que recibieron 125 mg/m<sup>2</sup>), y en los perros a nivel de 0,4 mg/kg (lo cual en estudios separados produjo una  $C_{max}$  y una ABC del irinotecan de cerca de la mitad y 1/15, respectivamente, de los valores correspondientes en los pacientes que recibieron 125 mg/m<sup>2</sup>).

La radioactividad relacionada con el <sup>14</sup>C-irinotecan cruza la placenta de las ratas luego de la administración intravenosa de 10 mg/kg (lo cual, en estudios separados produjo una  $C_{max}$  y una ABC del irinotecan de cerca de 3 y 5 veces, respectivamente, los valores correspondientes en los pacientes que recibieron 125 mg/m<sup>2</sup>). El irinotecan fue teratogénico en ratas a dosis mayores de 1,2 mg/kg/día (la cual en estudios separados produjo una  $C_{max}$  y una ABC del irinotecan cercanas a 2/3 y 1/40, respectivamente, de los valores correspondientes en los pacientes que recibieron 125 mg/m<sup>2</sup>) y en los conejos al nivel de 6 mg/kg/día (cerca de la mitad de la dosis semanal recomendada en humanos en una base de mg/m<sup>2</sup>). Los efectos teratogénicos incluyeron una variedad de anomalías externas, viscerales y esqueléticas. El irinotecan administrado a las ratas madres durante el período luego de la organogénesis hasta el destete a dosis de 6 mg/kg/día ocasionó una capacidad de aprendizaje disminuida y pesos corporales disminuidos de las hembras en las crías.

## **6. PARTICULARES FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sorbitol en polvo, ácido láctico, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico.

### **6.2 Incompatibilidades**

Otros medicamentos no deberían ser agregados a la solución de infusión.

### **6.3 Período de validez**

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

### **6.4 Precauciones especiales para su almacenamiento**

Conservar a una temperatura no mayor a 30 °C en el envase original, protegido de la luz y la humedad.

**“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”**

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

**Presentación:** Caja x 1 Cytosafe (Frasco-ampolla) x 5 mL + Inserto

### **6.6 Instrucciones para su uso y manejo**

#### **Preparación**

El irinotecan debe ser diluido antes de la infusión en inyección de dextrosa al 5% (preferida), o en inyección de cloruro de sodio al 0,9%, hasta un rango final de concentración de 0,12 a 2,8 mg/mL.

#### **Manipulación**

Al igual que con otros agentes anticancerosos potencialmente tóxicos, debe tenerse cuidado en el manejo y preparación de las soluciones de infusión preparadas del irinotecan. Se recomienda el uso de guantes. Si el irinotecan hace contacto con la piel, lave la misma inmediatamente en forma minuciosa con agua y jabón. Si el irinotecan entra en contacto con las membranas mucosas, enjuáguelas minuciosamente con agua.

Los productos medicamentosos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para determinar la presencia de material particulado y de decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Inspeccione el contenido de los viales para determinar la presencia de material particulado, y repita la inspección cuando el producto medicamento sea retirado del vial hacia la jeringa.

**Fabricado por:** Pfizer (Perth) PTY. LTD., BENTLEY – AUSTRALIA.  
**Importado y Distribuido por:** Pfizer Cia. Ltda., Quito-Ecuador

LLD\_Ecu\_CDSv16.0\_28Jun2021\_v1