

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Camptosar®
Irinotecán
Solución
40 mg, 100 mg, 300 mg.

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Camptosar®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Irinotecán.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada vial contiene:

| | | | |
|----------------------------------|-------|--------|--------|
| Clorhidrato de Irinotecán | 40 mg | 100 mg | 300 mg |
| Excipiente c.b.p | 2 mL | 5 mL | 15 mL |

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El irinotecán está indicado como tratamiento en monoterapia o terapia combinada, para pacientes con:

- Carcinoma metastásico de colon o recto, que haya recurrido o progresado después de una terapia a base de 5-fluorouracilo (5-FU).
- Carcinoma metastásico de colon o recto, sin tratamiento previo.
- Cáncer pulmonar de células no pequeñas.
- Cáncer pulmonar de células pequeñas.
- Cáncer cervical.
- Cáncer ovárico.
- Cáncer gástrico inoperable o recurrente.
- Cáncer esofágico.

El Irinotecán en combinación con Cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que expresen el factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) KRAS del tipo que no ha mutado (wild type), y que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica o después de falla a terapia citotóxica que incluya Irinotecán (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**).

El irinotecán en combinación con 5-FU, ácido folínico (AF) y bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**).

El Irinotecán en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico colorrectal (**Farmacocinética y Farmacodinamia**).

El irinotecán está indicado como tratamiento en monoterapia, en pacientes con:

- Cáncer de mama inoperable o recurrente.
- Carcinoma de Células escamosas de piel.
- Melanoma maligno.
- Linfoma maligno.
- Cáncer pancreático.
- Glioma.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

Absorción y distribución

Después de una infusión intravenosa en humanos, las concentraciones en plasma del irinotecán declinan en forma multiexponencial, con una vida media de eliminación final de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación final del metabolito activo SN-38 es de aproximadamente 10 horas. Las vidas medias de las formas de lactona (activas) del irinotecán y del SN-38, son similares a las del irinotecán y SN-38 total, ya que las formas lactonas e hidroxácidos se encuentran en equilibrio.

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

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

Metabolismo y Excreción

El irinotecán (CPT-11) es sometido a una gran conversión metabólica mediada por varios sistemas enzimáticos, entre ellos las esterasas, para formar el metabolito activo SN-38 y a glucuronidación de SN-38 mediada por UGT1A1 para formar el metabolito glucurónido inactivo SN-38G. El irinotecán (CPT-11) también puede ser sometido a un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4 hacia varios productos de oxidación inactivos farmacológicamente, uno de los cuales puede ser hidrolizado mediante carboxilesterasa para liberar SN-38. La actividad de UGT1A1 está reducida en personas con polimorfismos genéticos que conllevan a la reducción de la actividad enzimática como la del polimorfismo UGT1A1*28 (ver Sección **Precauciones generales**). El glucurónido del SN-38 tuvo un 1/50 a 1/100 de la actividad del SN-38, en ensayos de citotoxicidad empleando dos líneas celulares *in vitro*. La disposición del irinotecán en humanos no ha sido aclarada completamente. La excreción urinaria del irinotecán es del 11% al 20%; la del SN-38 <1% y la del glucurónido del SN-38 3%. La excreción acumulativa biliar y urinaria de irinotecán y sus metabolitos (SN-38 y glucurónido del SN-38) durante un período de 48 horas después de la administración de irinotecán en dos pacientes, estuvo en el rango de aproximadamente 25% (100 mg/m²) a 50% (300 mg/m²).

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

años de edad. En un estudio de 162 pacientes que no se diseñó prospectivamente para investigar el efecto de la edad, se evidenciaron pequeñas diferencias, pero estadísticamente significativas, en los parámetros farmacocinéticos normalizados por la dosis, entre los pacientes con ≥ 65 años de edad y los de < 65 años de edad. Aunque el valor de ABC_{0-24} normalizada por la dosis del SN-38 en pacientes de ≥ 65 años de edad, fue 11% mayor que la de los pacientes < 65 años de edad, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Pediátrica (ver la Sección **Precauciones generales**).

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

Estudios en Estados Unidos

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

Estudios Europeos

La farmacocinética del irinotecán y sus principales metabolitos se investigó en niños con tumores sólidos en un estudio de Fase I con dosis de 200 a 720 mg/m² (infusión de 2 horas, n = 77). La exposición sistémica al irinotecán, SN-38, APC y NPC fue proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos del irinotecán y sus metabolitos demostraron una marcada variabilidad entre pacientes con valores (media \pm DE) de depuración plasmática del irinotecán de 18 ± 8 L/h/m² y volumen de distribución en el estado de equilibrio de 104 ± 84 L/m². La depuración del irinotecán fue 26% más baja en adolescentes que en niños y las exposiciones a SN-38 y SN-38G normalizadas por dosis fueron de 52% y 105% más altas en adolescentes que en niños, respectivamente. La depuración del irinotecán fue más alta y los valores normalizados para las dosis de la exposición a SN-38, SN-38G y APC fueron más bajos en los niños que en los adultos.

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

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

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

Insuficiencia hepática. (Ver la sección **Dosis y Vía de Administración** - Poblaciones Especiales). La depuración del irinotecán está disminuida en pacientes con disfunción hepática, mientras que la exposición relativa al metabolito activo SN-38 está aumentada. Las magnitudes de esos efectos son proporcionales al

grado de deterioro hepático medido por el aumento en las concentraciones séricas de bilirrubina total y transaminasas.

Insuficiencia renal. La influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del irinotecán, no ha sido evaluada (Ver la sección **Dosis y Vía de Administración** – Pacientes con la Función Renal Deteriorada).

Propiedades Farmacodinámicas.

Clase terapéutica

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

Mecanismo de acción

El irinotecán y su metabolito activo, el SN-38, se unen al complejo topoisomerasa I del DNA y previenen que se unan de nuevo las cadenas simples divididas. Investigaciones actuales sugieren que la citotoxicidad de irinotecán se debe al daño que se produce en la doble hélice del DNA durante la síntesis del mismo, cuando las enzimas de replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el DNA y el irinotecán o SN-38.

El Irinotecán sirve como un precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 se forma a partir de la ruptura del enlace carbamato entre la porción de camptotecina y la cadena lateral dipiperidino, -mediado por la carboxiesterasa-. El SN-38 es aproximadamente 1,000 veces más potente que el irinotecán inhibiendo la topoisomerasa I purificada de líneas celulares de tumores humanos y murinos. Los ensayos de citotoxicidad *in vitro*, muestran que la potencia del SN-38 varía de 2 a 2,000 veces, en relación a la del irinotecán. Sin embargo, los valores del área bajo la curva concentración plasmática *versus* tiempo (ABC) del SN-38, son de 2% a 8% los del irinotecán y el SN-38 se encuentra unido en un 95% a las proteínas plasmáticas, en comparación con una unión a las proteínas plasmáticas de aproximadamente 50% del irinotecán. Todavía se desconoce cuál es la contribución precisa del SN-38 a la actividad del irinotecán. Ambos, el irinotecán y el SN-38, existen bajo las formas de la lactona activa y del anión hidroxilado inactiva. Entre las dos formas existe un equilibrio dependiente del pH, de manera que el pH ácido promueve la formación de la lactona, mientras que un pH más básico favorece la forma del anión hidroxilado.

Estudios Clínicos

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

Irinotecán en combinación con cetuximab en pacientes sin tratamiento previo:

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

Los datos de eficacia generados en este estudio se resumen en la Tabla 1 a continuación:

| Tabla 1. Resultados de Eficacia del Estudio EMR 62 202-013 | | | | |
|---|--------------------------------------|------------------------|--|------------------------|
| Variable/estadística | Población general | | Población con KRAS tipo salvaje | |
| | Cetuximab más FOLFIRI (N=599) | FOLFIRI (N=599) | Cetuximab más FOLFIRI (N=172) | FOLFIRI (N=176) |
| TRO % (IC 95%) | 46.9 (42.9; 51.0) | 38.7 (34.8; 42.8) | 59.3 (51.6; 66.7) | 43.2 (35.8; 50.9) |
| Valor p | 0.0038 | | 0.0025 | |

| | | |
|-------------|---------------------|---------------------|
| SLP | | |
| HR (95% CI) | 0.85 (0.726; 0.998) | 0.68 (0.501; 0.934) |
| Valor p | 0.0479 | 0.0167 |

IC=intervalo de confianza; FOLFIRI=irinotecán más 5-FU/FA infusional; TRO=tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial); SLP=tiempo de supervivencia libre de progresión.

Irinotecán en combinación con bevacizumab:

Un estudio clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, activo-controlado, evaluó al bevacizumab en combinación con irinotecán/5-FU/AF como tratamiento de primera-línea para el carcinoma metastático del colon o recto (Estudio AVF2107g). La adición de bevacizumab a la combinación de irinotecán/5-FU/AF resultó en un aumento estadísticamente significativo en la sobrevida total. El beneficio clínico, medido por la sobrevida total, fue observado en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, incluyendo a los definidos por edad, sexo, estado de desempeño, localización del tumor primario, número de órganos implicados y duración de la enfermedad metastásica. Refiérase también a la información para prescribir completa del bevacizumab. Los resultados de eficacia del Estudio AVF2107, están resumidos en la siguiente tabla:

Tabla 2: Resultados de eficacia del Estudio AVF2107

| | AVF2107g | |
|-----------------------------------|--|---|
| | Grupo 1 Irinotecán/5-FU/AF + Placebo | Grupo 2 Irinotecán/5-FU/AF + bevacizumab ^a |
| Número de Pacientes | 411 | 402 |
| Sobrevida global | | |
| Mediana de tiempo (meses) | 15.6 | 20.3 |
| Intervalo de confianza 95% | 14.29-16.99 | 18.46-24.18 |
| HR ^b | - | 0.660 |
| Valor-p | - | 0.00004 |
| Supervivencia libre de progresión | | |
| Mediana de tiempo (meses) | 6.2 | 10.6 |
| HR | - | 0.54 |
| Valor-p | - | <0.0001 |
| Tasa de respuesta global | | |
| Tasa (%) | 34.8 | 44.8 |
| IC 95% | 30.2-39.6 | 39.9-49.8 |
| Valor-p | - | 0.0036 |
| Duración de la respuesta | | |
| Mediana del tiempo (meses) | 7.1 | 10.4 |
| Percentil 25-75 (meses) | 4.7-11.8 | 6.7-15.0 |

^a 5 mg/Kg cada 2 semanas

^b Con relación al grupo control

IC= Intervalo de confianza 5-FU= 5-fluorouracilo; AF= ácido folínico

Irinotecán en combinación con capecitabina:

Datos de un estudio aleatorizado controlado en Fase III (CAIRO) sustentan el uso de capecitabina en una dosis inicial de 1,000 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecán 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 en un tratamiento de primera línea con capecitabina (1250 mg/m² dos

veces diariamente por 14 días), el de segunda línea con irinotecán (350 mg/m² el día 1) y el de tercera línea combinar capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día por 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m² el día 1). El tratamiento combinado consistió de tratamiento de primera línea de capecitabina (1000 mg/m² dos veces diariamente por 14 días) combinado con irinotecán (250 mg/m² el día 1) (XELIRI) y el de segunda línea capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día por 14 días) más oxaliplatino (130 mg/m² 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 aleatorio controlado en Fase II (AIO KRK 0604) sustentan el uso de capecitabina a una dosis inicial de 800 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. 115 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para el tratamiento con capecitabina combinado con irinotecán (XELIRI) y bevacizumab: Capecitabina (800 mg/m² dos veces al día por 2 semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m² 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 (1000 mg/m² dos veces al día por 2 semanas seguido por un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² como una infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7.5 mg/kg como una infusión de 30 a 90 minutos en día 1 cada 3 semanas). La supervivencia libre de progresión a los 6 meses en la población con intención de tratamiento fue 80% (XELIRI más bevacizumab) versus 74% (XELOX más bevacizumab). El índice de respuesta global (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

Irinotecán en combinación con cetuximab después de la falla de la terapia citotóxica que incluye al irinotecán:

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán fue investigada en dos estudios clínicos. Un total de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión de EGFR con reciente falla en la terapia citotóxica que incluyera irinotecán y con un mínimo en el estado de desempeño de Karnofsky de 60, (la mayoría de ≥80) recibieron el tratamiento combinado.

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

IMCL CP02-9923: Este estudio de ramificación abierta investigó la terapia de combinación en 138 pacientes.

Los datos de eficacia de estos estudios se resumen en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3. Resultados de Eficacia de los Estudios EMR 62 202-007 e IMCL CP02-9923

| Estudio | N | ORR | | DCR | | PFS (meses) | | OS (meses) | |
|-------------------------------|-----|-----------|------------|------------|------------|-------------|----------|------------|-----------|
| | | n (%) | IC95% | n (%) | IC95% | Mediana | IC95% | Mediana | IC9 |
| Cetuximab + irinotecán | | | | | | | | | |
| 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 |
| Cetuximab | | | | | | | | | |
| 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 |

IC=intervalo de confianza; DCR=tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable por al menos 6 semanas); ORR=tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial); OS=tiempo general de supervivencia; PFS=supervivencia libre de progresión.

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán fue superior al de la monoterapia con cetuximab, en términos de tasa de respuesta objetiva (ORR, siglas en inglés), tasa de control de la enfermedad (DCR, siglas en inglés) y supervivencia sin progresión (PFS, siglas en inglés). En el estudio aleatorizado, no se demostraron efectos en la supervivencia general (tasa de riesgo 0.91, $p = 0.48$).

6. CONTRAINDICACIONES

El irinotecán está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a sus excipientes. (Ver la sección **Precauciones Generales**).

7. PRECAUCIONES GENERALES

Administración

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

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

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

Síntomas colinérgicos

Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor (vasodilatación), bradicardia e hiperperistaltismo intestinal que cause calambres abdominales y diarrea temprana (es decir, la diarrea que ocurra generalmente durante o dentro de 8 horas de la administración del irinotecán). Estos síntomas se pueden observar durante o poco después de la infusión del irinotecán y se cree están relacionados con la actividad anticolinesterasa del irinotecán inalterado y se espera que ocurran más frecuentemente con dosis más altas. Se debe considerar la administración terapéutica o profiláctica de 0.25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté contraindicada), en los pacientes que experimenten síntomas colinérgicos.

Extravasación

Aunque el irinotecán no es conocido como vesicante, se debe tener cuidado de evitar la extravasación y se debe vigilar el sitio de la infusión para detectar signos de inflamación. Si ocurre extravasación, se recomiendan lavado del sitio y aplicación local de hielo.

Hepáticas

En estudios clínicos se observaron anomalías de las enzimas hepáticas Grado 3 o 4, de los Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés), en menos del 10% de los pacientes. Estos eventos ocurren típicamente en los pacientes con metástasis hepáticas conocidas y no han sido relacionados claramente con el irinotecán.

Hematológicas

Comúnmente el irinotecán causa neutropenia, leucopenia y anemia, cualquiera de las cuales puede ser grave y por ello no se debe usar en pacientes con insuficiencia severa de la médula ósea. La trombocitopenia grave es poco común. En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia Grado 3 y 4

del NCI fue significativamente mayor en los pacientes que habían recibido previamente radioterapia pélvica/abdominal, que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta terapia. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1.0 mg/dL o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 o 4 en el primer ciclo de la terapia, que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1.0 mg/dL. No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 o 4. (Ver **Dosis y vía de administración**).

La fiebre neutropénica (neutropenia recurrente Grado 4 del NCI y fiebre Grado ≥ 2), ocurrió en menos del 10% de los pacientes en los estudios clínicos; sin embargo, en los pacientes tratados con irinotecán se han reportado muertes por septicemia después de neutropenia severa. Las complicaciones neutropénicas se deben manejar con rapidez y con soporte antibiótico. Si ocurre fiebre neutropénica, o si el recuento absoluto de neutrófilos cae por debajo de 1.000/mm³, se debe suspender temporalmente la terapia con irinotecán. La dosis de irinotecán se debe disminuir, si ocurre neutropenia clínicamente significativa (Ver la sección **Dosis y vía de administración**).

Pacientes con actividad UGT1A1 reducida

La conversión metabólica de irinotecán al metabolito activo SN-38 está mediada por las enzimas carboxilesterasa y ocurre principalmente en el hígado. El SN-38 experimenta subsecuentemente conjugación para formar el metabolito glucurónico inactivo SN-38G. Esta reacción de glucuronidación está mediada principalmente por uridin difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), la cual está codificada por el gen UGT1A1 (ver la Sección **Farmacocinética y farmacodinamia**). 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 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 irinotecán para pacientes homocigotos (ver sección **Dosis y vía 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 inmunodepresores / aumento de la susceptibilidad a infecciones.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluido el irinotecán, puede resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe evitarse en pacientes que reciben irinotecán. Las vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse; sin embargo, la respuesta a tales vacunas podría verse disminuida.

Diarrea tardía

La diarrea tardía (que generalmente ocurre después de más de 8 horas de la administración del irinotecán) puede ser prolongada, causar deshidratación, desequilibrio electrolítico o septicemia y poner en peligro la vida. En los estudios clínicos que utilizaron el régimen de dosificación cada 3 semanas, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días, después de la infusión del irinotecán. En los estudios clínicos que evaluaron el régimen de dosificación semanal, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días, después de la administración del irinotecán. Para los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis semanal de 125 mg/m², la mediana de la duración de cualquier grado de diarrea tardía fue de 3 días. Entre los pacientes tratados con la dosis semanal de 125 mg/m² que experimentaron diarrea tardía Grado 3 o 4, la mediana de la duración de todo el episodio de diarrea fue 7 días. Los resultados de un estudio prospectivo del régimen de dosificación semanal, no evidenciaron ninguna diferencia en la tasa de diarrea tardía en los pacientes con ≥65 años de edad, que los pacientes de <65 años de edad. Sin embargo, los pacientes de ≥65 años deben ser monitoreados con cuidado por un mayor riesgo de diarrea inicial observada en esta población. Se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangrado, en asociación con la diarrea inducida por el irinotecán.

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

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

Después del primer tratamiento, se deben retrasar los tratamientos semanales subsiguientes de quimioterapia de los pacientes, hasta que su función intestinal retorne a un nivel pretratamiento durante 24 horas por lo menos, sin necesidad de medicación antidiarreica. Si ocurre diarrea Grado 2, 3 o 4 del NCI, se deben disminuir las dosis subsiguientes del irinotecán dentro del ciclo en curso (ver la Sección **Dosis y vía de administración**).

Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal

Los pacientes no se deben tratar con irinotecán, hasta la resolución de la obstrucción intestinal.

Náusea y vómito

El irinotecán es emetogénico. La náusea y el vómito pueden ser graves y usualmente ocurren durante o poco después de la infusión del irinotecán. Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos por lo menos 30 minutos antes de la administración del irinotecán. Además, los médicos deben considerar prescribir a sus pacientes un régimen antiemético para uso subsiguiente, según se requiera. Los pacientes con vómitos asociados a diarrea tardía deben ser hospitalizados lo más pronto posible para tratamiento.

Neurológicas

Se ha observado mareo, que algunas veces podría representar una evidencia sintomática de hipotensión ortostática en los pacientes con deshidratación.

Renales

Se han observado aumentos en los niveles de creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre. Hubo casos de insuficiencia renal aguda. Generalmente estos eventos se han atribuido a la deshidratación relacionada con la náusea, vómito o diarrea. También se han reportado casos raros de disfunción renal debida al síndrome de lisis tumoral.

Respiratorias

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

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

Otros

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

Poblaciones especiales

Pediátrica. La eficacia del irinotecán en pacientes pediátricos, no se ha establecido. (Ver la sección **Farmacocinética y farmacodinamia**). Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos, de un solo grupo de tratamiento. Ciento setenta niños con tumores sólidos refractarios, se reclutaron en un estudio de fase 2, donde se infundieron 50 mg/m² de irinotecán durante 5 días consecutivos, cada 3 semanas. La neutropenia grado 3-4 se presentó 54 pacientes (31.8%). En 15 pacientes, la neutropenia se vio complicada con fiebre (8.8%). En 35 (20.6%) pacientes, se observó diarrea grado 3-4. Este perfil de eventos adversos es comparable al observado en adultos.

En el segundo estudio de fase 2, a 21 niños con rhabdomyosarcoma no tratado anteriormente, se les infundieron 20 mg/m² de irinotecán por 5 días consecutivos, en las semanas 0, 1, 3 y 4. Esta terapia de agente único, se continuó con una terapia multimodal. El reclutamiento en la fase de irinotecán como agente único se interrumpió, debido a la alta tasa de enfermedad progresiva (28.6%) y de muertes tempranas (14%). En este estudio, el perfil de eventos adversos fue diferente al observado en adultos; los eventos adversos más significativos de Grado 3 o 4, fueron deshidratación experimentada por 6 pacientes (28.6%), asociada con hipopotasemia severa en 5 pacientes (23.8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%); adicionalmente, en 5 pacientes (23.8%) se reportó infección de Grado 3-4 (entre todos los cursos de terapia e independientemente de la relación causativa).

Geriátrica. Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado (ver la Sección **Dosis y vía de administración**).

Insuficiencia Hepática. En pacientes con hiperbilirrubinemia, la depuración del irinotecán está disminuida (ver la Sección **Farmacocinética y farmacodinamia**) y, en consecuencia, aumenta el riesgo de

hematotoxicidad. El uso del irinotecán en pacientes con una concentración de bilirrubina sérica total >3,0 x límite superior normal institucional (LSNI), administrado como agente único con el régimen de dosificación una vez cada 3 semanas, no se ha establecido (ver la Sección **Dosis y vía de administración**). La función hepática debe ser monitoreada antes del inicio del tratamiento y mensualmente, o como esté indicado clínicamente.

Radioterapia. Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de irinotecán. Los médicos deben ser precavidos al tratar a pacientes que hayan tenido irradiación extensa previa. Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado (ver la Sección **Dosis y vía de administración**).

Estado de desempeño. Los pacientes con un estado de desempeño pobre, tienen un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el irinotecán. Se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas para los pacientes con un estado de condición física de 2 del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG, *siglas en inglés*), dependiendo del régimen utilizado (ver la Sección **Dosis y vía de administración**). Los pacientes con estado de desempeño de 3 o 4, no deben recibir irinotecán. Entre los pacientes que recibieron irinotecán/5-FU/LV o 5-FU/LV en los estudios clínicos que compararon a esos agentes, se observaron tasas más altas de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuación en el primer ciclo de tratamiento y muertes tempranas en los que tuvieron un estado funcional de 2, que en los que tuvieron 0 o 1, en el estado basal.

Cáncer gástrico. Los pacientes con cáncer gástrico experimentan aparentemente mayor mielosupresión y otras toxicidades, cuando son tratados con irinotecán. En estos pacientes se debe considerar una dosis inicial menor (ver la Sección **Dosis y vía de administración**).

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

El efecto del irinotecán sobre la capacidad para manejar o usar maquinaria, no ha sido evaluado. Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de que se mareen o tengan alteraciones visuales, que podría ocurrir dentro de las 24 horas de la administración del irinotecán, recomendándoles no manejar ni operar maquinarias, si se presentan esos síntomas (ver la Sección **Precauciones generales**).

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con irinotecán en mujeres embarazadas. El irinotecán es teratogénico en ratas y conejos (ver la Sección **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad**). El irinotecán puede causar daño fetal, si es administrado a una mujer embarazada.

No se debe iniciar un tratamiento con irinotecán en las mujeres en capacidad de concebir hasta que se haya excluido el embarazo. Se debe evitar el embarazo si cualquier miembro de la pareja está recibiendo irinotecán.

Debido al potencial de genotoxicidad, indique a las pacientes de sexo femenino con capacidad de concebir que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y por 6 meses después de la última dosis de irinotecán.

Debido al potencial de genotoxicidad, sugiera a los pacientes de sexo masculino que tengan parejas de sexo femenino con capacidad de concebir que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de irinotecán.

Lactancia

Los datos disponibles se limitan a una paciente solamente. Se midieron el irinotecán y su metabolito activo SN-38 en la leche de una paciente lactante. El efecto en el recién nacido/lactante es desconocido. Debido

al potencial de reacciones adversas serias en los infantes lactantes, se recomienda no amamantar cuando se esté recibiendo el tratamiento con irinotecán.

En ratas, la radioactividad apareció en la leche a los 5 minutos después de la administración intravenosa de irinotecán marcado radiactivamente y se concentró hasta 65 veces con relación a las concentraciones plasmáticas, a las 4 horas después de la administración.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios Clínicos

Los datos de eventos adversos del programa de estudios clínicos en cáncer colorrectal metastásico que recurre o progresa después de terapia a base de 5-FU (segunda línea), fue analizada exhaustivamente y se presenta a continuación (la población de pacientes se describe más adelante). Se espera que las reacciones adversas para otras indicaciones, sean similares a los observados para la terapia de segunda línea del cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas detalladas en esta sección, se refieren al irinotecán. No existe ninguna prueba de que el perfil de seguridad del irinotecán se vea influenciado por el cetuximab o viceversa. En combinación con el cetuximab, las reacciones adversas adicionales reportadas fueron las esperadas con el cetuximab (tales como erupción acneiforme). Por lo tanto, refiérase también a la información de prescripción completa del cetuximab.

La hipertensión grado 3 fue el principal riesgo significativo implicado por la adición de bevacizumab a bolo de irinotecán/5-FU/AF. Además, con este régimen hubo un pequeño aumento en los eventos adversos diarrea y leucopenia de Grado 3/4 de la quimioterapia, en comparación con los pacientes que recibían solamente bolo de irinotecán/5-FU/AF. Para otra información sobre reacciones adversas en combinación con el bevacizumab, refiérase a la información de prescripción completa del bevacizumab.

Las reacciones adversas de los medicamentos reportadas en pacientes tratados con la combinación de irinotecán más capecitabina, adicional a los vistos con monoterapia de capecitabina u observados más frecuentemente con la combinación comparadas con la monoterapia de capecitabina incluye:

Muy común, todos los grados: Trombosis/embolismo.

Común, todos los Grados: Reacción de hipersensibilidad, isquemia cardíaca / infarto.

Común, Grado 3 y Grado 4: Neutropenia febril.

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

Las reacciones adversas del fármaco de Grado 3 y Grado 4 reportadas en pacientes tratados con irinotecán en combinación con capecitabina y bevacizumab, adicionalmente a lo observado con la monoterapia de capecitabina o visto más frecuentemente con la combinación comparado con capecitabina monofármaco incluyen:

Común, grado 3 y grado 4: Neutropenia, trombosis/embolismo, hipertensión, e isquemia cardíaca / infarto.

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

Estudios clínicos del régimen de 100 a 125 mg/m² semanales de agente único

El régimen de dosificación semanal del irinotecán fue evaluado en tres estudios clínicos de 304 pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto, que habían recurrido o progresado después de terapia a base de 5-FU. Cinco (1,6%) muertes fueron consideradas potencialmente relacionadas con el fármaco. Estos cinco pacientes experimentaron una variedad de eventos clínicos (mielosupresión, septicemia neutropénica

sin fiebre, obstrucción del intestino delgado, edema, estomatitis, náusea, vómito, diarrea y deshidratación), que son efectos conocidos del irinotecán. En otros nueve pacientes se observó fiebre neutropénica, definida como neutropenia Grado NCI 4 y fiebre Grado NCI 2 o mayor; éstos pacientes se recuperaron con la atención de soporte.

Ochenta y un (26,6%) pacientes fueron hospitalizados debido a eventos que se consideraron relacionados con la administración de irinotecán. Las razones principales para la hospitalización relacionada con el fármaco, fueron diarrea, con o sin náuseas y/o vómito; neutropenia/leucopenia con o sin diarrea y/o fiebre; y náusea y/o vómito.

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

Estudios clínicos del régimen de dosificación 300- a 350 mg/m² de agente único una vez-cada-3-semanas

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

Listado de eventos adversos

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

Tabla 4. Eventos Adversos relacionados con el medicamento Grado NCI 1 a 4 Observados en más del 10% de los pacientes en Estudios Clínicos

| | |
|--|---|
| Trastornos gastrointestinales: | Diarrea tardía, náusea, vómito, diarrea temprana, calambre / dolor abdominal, anorexia, estomatitis |
| Trastornos de la sangre y sistema linfático: | Leucopenia, anemia, neutropenia |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: | Astenia, fiebre |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición: | Disminución del peso, deshidratación |
| 5"Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: | Alopecia |
| Trastornos vasculares: | Eventos tromboembólicos* |

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

Los eventos adversos Grado 3 o 4 del NCI reportados en los estudios clínicos de los regímenes de dosificación semanal y una vez cada 3 semanas (N= 620), están listados en las Tablas 5 a la 7.

**Tabla 5. Eventos Adversos relacionados con el medicamento Grado NCI 3 a 4
Observados en más del 10% de los pacientes en Estudios Clínicos**

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

**Tabla 6. Eventos Adversos relacionados con el medicamento Grado NCI 3 a 4
Observados en 1 al 10% de los pacientes en Estudios Clínicos**

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

**Tabla 7. Eventos Adversos relacionados con el medicamento Grado NCI 3 o 4
Observados en menos del 1% de los pacientes en Estudios Clínicos**

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

Los siguientes eventos adicionales relacionados con el fármaco, fueron reportados en estudios clínicos con irinotecán, pero no alcanzaron los criterios definidos anteriormente al evento relacionado con el fármaco de Grado NCI 1-4 en >10% de los pacientes o de los eventos relacionados con el fármaco de grado NCI 3 o 4:

Rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubefacción, bradicardia, mareo, extravasación, síndrome de lisis tumoral y ulceración del colón.

Vigilancia poscomercialización

Trastornos cardíacos

Se han observado eventos isquémicos miocárdicos después del tratamiento con irinotecán, predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca o quimioterapia citotóxica previa. (ver también Tabla 4, eventos tromboembólicos).

Trastornos gastrointestinales

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

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

Hipovolemia

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

Se han observado casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia circulatoria, en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o vómito o de septicemia.

Infecciones e infestaciones

Se han reportado infecciones bacterianas, fúngicas y virales.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides severas (Ver la sección **Precauciones generales**).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

La enfermedad pulmonar intersticial que se presenta como infiltrados pulmonares, no es común durante la terapia con irinotecán. Se han reportado efectos tempranos, tales como disnea (Ver la sección **Precauciones Generales**). También se ha reportado singulto.

Investigaciones

Se han reportado casos raros de hiponatremia, principalmente relacionados con diarrea y vómito. Raras veces se han reportado aumentos transitorios y de leves a moderados en los niveles de transaminasas (AST y ALT), en ausencia de metástasis hepática progresiva.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO

Inhibidores de CYP3A4 y UGT1A1

El irinotecán y el metabolito activo SN-38 se metabolizan mediante la isoenzima del citocromo humano P450 3A4 (CYP3A4) y la transferasa uridin difosfato-glucuronosil 1A1 (UGT1A1) (ver la Sección Farmacocinética y farmacodinamia). La administración conjunta de irinotecán con inhibidores de la CYP3A4 y/o UGT1A1

puede resultar en una exposición sistémica mayor al irinotecán y al metabolito activo SN-38. Los médicos deben tomar esto en cuenta al administrar irinotecán con estos medicamentos.

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

Sulfato de atazanavir: La administración concomitante del sulfato de atazanavir, un inhibidor de la CYP3A4 y UGT1A1, tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo del irinotecán. Los médicos deben tomar en cuenta esto, cuando administren concomitantemente estos fármacos.

Inductores de CYP3A4

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

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

Otras interacciones

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

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

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

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

Laxantes: Se prevé que el uso de laxantes durante la terapia con irinotecán empeore la incidencia o severidad de la diarrea.

Diuréticos: El irinotecán puede inducir deshidratación secundaria al vómito y/o la diarrea. Sería deseable que el médico suspendiera los diuréticos durante el tratamiento con irinotecán y durante los períodos de vómito y diarrea activos.

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

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Es recomendable un minucioso monitoreo de la cuenta de las células blancas de la sangre con diferencial, de hemoglobina y de la cuenta plaquetaria, antes de cada dosis de Camptosar.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Toxicología

La toxicidad intravenosa aguda del irinotecán en animales se muestra en la Tabla 8. Se observó letalidad después de dosis intravenosas únicas de irinotecán, de aproximadamente 111 mg/kg en ratones y 73 mg/kg en ratas (aproximadamente 2,6 y 3,4 veces la dosis humana recomendada de 125 mg/m², respectivamente). La muerte se vio precedida por cianosis, temblores, distrés respiratorio y convulsiones. Los estudios de toxicidad subaguda mostraron que el irinotecán afecta los tejidos de proliferación celular rápida (médula ósea, epitelio intestinal, timo, bazo, ganglios linfáticos y testículos).

Tabla 8. Toxicidad aguda de irinotecán (IV) en animales

| Especies | DL ₅₀ (mg/kg) |
|----------|--------------------------|
| Ratón | 132-134 |
| Rata | 84-85 |
| Perro | 40-80 |

Carcinogenicidad / Mutagenicidad

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

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

Reproducción

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

La radiactividad relacionada con el ¹⁴C-irinotecán atravesó la placenta de ratas, después de la administración intravenosa de 10 mg/kg (que en estudios separados produjo una C_{máx} y el ABC el irinotecán de alrededor de 3 y 0,5 veces, respectivamente, de los valores correspondientes a pacientes recibiendo 125 mg/m²). El irinotecán fue teratogénico en ratas, en dosis superiores a 1,2 mg/kg/día (que en estudios separados produjo una C_{máx} y el ABC para el irinotecán de alrededor de 2/3 y 1/40^o, respectivamente, de los valores correspondientes a pacientes recibiendo 125 mg/m²) y en conejos en 6 mg/kg/día (alrededor de la mitad de la dosis semanal recomendada para humanos expresada en mg/m²). Los efectos teratogénicos incluyeron varios tipos de anomalías externas, viscerales y esqueléticas. El irinotecán administrado a ratas

madres durante el período subsiguiente a la organogénesis, a través del destete en dosis de 6 mg/kg/día, causó una disminución en la capacidad de aprendizaje y disminución de los pesos corporales en los descendientes.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

Regímenes de dosificación como agente único

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

Dosis inicial

Régimen de Dosificación Semanal. La dosis inicial recomendada de irinotecán como agente único, es 125 mg/m². Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 100 mg/m²), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: Radioterapia extensa previa, estado de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6-semanas, comprendiendo un tratamiento semanal durante 4 semanas, seguido por un descanso de 2 semanas.

Régimen de Dosificación una vez cada 2 semanas. La dosis inicial usualmente recomendada de irinotecán, es 250 mg/m² cada 2 semanas, por infusión intravenosa. Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 200 mg/m²), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, estado de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico.

Régimen de Dosificación una vez cada 3 semanas. La dosis inicial usualmente recomendada de irinotecán para el régimen de dosificación una vez cada 3 semanas, es 350 mg/m². Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 300 mg/m²), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, estado de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico.

Poblaciones especiales

Pacientes con la Función Hepática Deteriorada

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

**Tabla 9. Dosis iniciales en pacientes con Disfunción Hepática:
Régimen Semanal como Agente Único**

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

**Tabla 10. Dosis iniciales en pacientes con Disfunción Hepática:
Régimen una vez cada 3 semanas como Agente Único**

| Concentración de Bilirrubina Sérica Total | Dosis inicial, mg/m ² |
|---|----------------------------------|
| 1,5-3,0 x LSNI | 200 |
| >3,0 x LSNI | No se recomienda* |

* La seguridad y la farmacocinética del irinotecán administrado una vez cada 3 semanas, no se han definido en pacientes con bilirrubina >3.0 x límite superior normal institucional (LSNI) y este régimen no se puede recomendar para esos pacientes.

Pacientes con la Función Renal Deteriorada

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

Regímenes de dosificación como agente de combinación

Dosis inicial

Irinotecán en Combinación con 5-Fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina en el Cronograma de cada 2 semanas. El uso del irinotecán en combinación con 5-FU y leucovorina, se recomienda en pacientes con cáncer colorrectal metastático. Para todos los regímenes, la dosis de leucovorina se debe administrar inmediatamente después del irinotecán, 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)

Las dosis iniciales recomendadas son 125 mg/m² de irinotecán, 500 mg/m² de bolo 5-FU y 20 mg/m² de bolo de leucovorina.

- Régimen 2 (ciclo de 6 semanas de 5-FU/LV en infusión)

Las dosis iniciales recomendadas son 180 mg/m² de irinotecán, 400 mg/m² de bolo 5-FU, 600 mg/m² de 5FU en infusión y 200 mg/m² de leucovorina.

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

Irinotecán en Combinación con Cisplatino. El irinotecán ha sido estudiado en combinación con cisplatino, para el cáncer pulmonar de células no pequeñas y de células pequeñas, cáncer cervical, cáncer gástrico y cáncer esofágico.

Este régimen se puede usar en pacientes con otros cánceres indicados, excepto para el cáncer colorrectal (Ver la sección **Indicaciones Terapéuticas**).

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

Irinotecán en Combinación con Cetuximab. Para la posología y método de administración concomitante con cetuximab, refiérase a la información de prescripción completa del cetuximab. Normalmente se usa la misma dosis de irinotecán, administrándola en los últimos ciclos del régimen que contiene irinotecán. El irinotecán no debe ser administrado antes de 1 hora después que haya finalizado la infusión de cetuximab.

Irinotecán en Combinación con Bevacizumab. Para la posología y método de administración del bevacizumab, refiérase a la información de prescripción completa del bevacizumab. El bevacizumab se recomienda en combinación con el irinotecán (125 mg/m²) / bolo de 5-FU (500 mg/m²) / ácido folínico (20 mg/m²), administrado una vez a la semana durante 4 semanas, cada 6 semanas.

Irinotecán en Combinación con Capecitabina. Para la posología y método de administración de capecitabina, ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia** – Propiedades farmacodinámicas y refiérase a la información de prescripción completa para capecitabina. Capecitabina está recomendada en combinación con irinotecán en una dosis inicial de 1000 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

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

Recomendaciones para las modificaciones de las dosis

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo subsiguiente, para los regímenes de agente único, están descritas en la Tabla 11. Estas recomendaciones están basadas en las toxicidades observadas más comúnmente con la administración del irinotecán. Para las modificaciones al inicio de un ciclo de terapia subsiguiente, la dosis del irinotecán se debe disminuir con relación a la dosis inicial del ciclo anterior.

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo subsiguiente, para el irinotecán, 5-FU y leucovorina, están descritas en la Tabla 12.

Las modificaciones de las dosis recomendadas del irinotecán y el cisplatino al inicio de cada ciclo de terapia están descritas en la Tabla 13, mientras que las modificaciones recomendadas para las dosis durante un ciclo de terapia, están descritas en la Tabla 14.

Las recomendaciones para las modificaciones de las dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con el irinotecán, deben seguirse de acuerdo con la información de prescripción completa del cetuximab.

Refiérase a la información de prescripción completa del bevacizumab, cuando se administre en combinación con irinotecán/5-FU/AF.

En combinación con capecitabina para pacientes con 65 años o más, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² 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 las dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente. No se debe comenzar un nuevo ciclo de terapia, hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un grado 2 o menor. El tratamiento se puede retrasar 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado, se debe considerar la discontinuación del irinotecán.

Tabla 11. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS RECOMENDADAS PARA LOS REGÍMENES DE AGENTE ÚNICO^a

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta $\geq 1500/\text{mm}^3$ y el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta $\geq 100,000/\text{mm}^3$ y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el mismo. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2 semanas, se debe considerar la discontinuación del irinotecán.

| Toxicidad Grado NCI ^b (Valor) | Durante de un ciclo de Terapia | | Al inicio de cada ciclo de terapia subsiguiente (después de una recuperación adecuada). Comparándola con la Dosis Inicial del ciclo anterior ^a | |
|--|---|--|---|---|
| | Semanalmente | | Semanalmente | Una vez cada 2 o 3 semanas |
| Sin toxicidad | Mantener el nivel de la dosis | | $\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta una dosis máxima de 150 mg/m^2 | Mantener el nivel de la dosis |
| Neutropenia 1 (1500 a $1999/\text{mm}^3$) 2 (1000 a $1499/\text{mm}^3$) 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, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un Grado ≤ 2 Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un Grado ≤ 2 | | Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ | Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ |
| Fiebre neutropénica (neutropenia Grado 4 y fiebre de Grado ≥ 2) | Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ cuando se haya resuelto | | $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ | $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ |
| Otras toxicidades hematológicas | Las modificaciones de las dosis por leucopenia, trombocitopenia y anemia, durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos de terapia subsiguientes, también están basadas en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas antes por neutropenia. | | | |
| Diarrea 1 (2-3 deposiciones/día $>$ pre-tx ^c) 2 (4-6 deposiciones/día $>$ pre-tx ^c) 3 (7-9 deposiciones/día $>$ pre-tx ^c) 4 (≥ 10 deposiciones/día $>$ pre-tx ^c) | Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un Grado ≤ 2 Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un Grado ≤ 2 | | Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ | Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ |
| Otras toxicidades no hematológicas ^d 1 2 3 4 | Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado ≤ 2 Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado ≤ 2 | | Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ | Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ |

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

^b Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés)

^c Pre-tratamiento

^d Excluyendo alopecia, anorexia, astenia

Tabla 12. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS RECOMENDADAS PARA LOS REGÍMENES DE COMBINACIÓN IRINOTECÁN / 5-FLUOROURACILO / LEUCOVORINA

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

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

^a La modificación de la dosis se refiere al irinotecán y el 5-FU; la dosis de LV permanece fija en 20 mg/m² (sin ajustes).

^b Criterios de Toxicidad comunes de Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés).

^c Referido a la dosis inicial del ciclo precedente.

^d Irinotecán: Reducciones del nivel de dosis = decrementos de 25 mg/m²; 5-Fluorouracilo: Reducciones del nivel de dosis = decrementos de 100 mg/m².

^e Pre-tratamiento

^f Excluyendo alopecia, anorexia, astenia.

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

Tabla 13. MODIFICACIONES DE LA DOSIS AL COMENZAR UN NUEVO CICLO DE UN RÉGIMEN DE COMBINACIÓN DE CISPLATINO E IRINOTECÁN (mg/m²)
Basadas en la peor toxicidad observada en el ciclo anterior

No se debe iniciar un Nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a $\geq 1500/\text{mm}^3$ y el recuento de plaquetas se haya recuperado a $\geq 100,000/\text{mm}^3$ y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2 semanas, se le debe discontinuar el irinotecán.

| Toxicidad Grado NCI ^a | Cisplatino ^b | Irinotecán ^c |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| HEMATOLÓGICA | | |
| Grado 0, 1, 2 o 3 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 4 | ↓1 nivel de dosis | ↓1 nivel de dosis |
| Neutropenia febril ^d , septicemia, trombocitopenia requiriendo transfusión | ↓1 nivel de dosis | ↓1 nivel de dosis |
| NO-HEMATOLÓGICA | | |
| Diarrea | | |
| Grado 0, 1 o 2 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 o 4 | Mantener el nivel de la dosis | ↓1 nivel de dosis |
| Vómito | | |
| Grado 0, 1 o 2 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 | ↓1 nivel de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 4 | ↓1 nivel de dosis | ↓1 nivel de dosis |
| Creatinina Sérica | | |
| <1,5 mg/dL | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| 1,5-2,0 mg/dL | ↓2 niveles de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| >2,0 mg/dL | Omitir la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Ototoxicidad | | |
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 2 | ↓1 nivel de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar el cisplatino | Mantener el nivel de la dosis |
| Neurotoxicidad | | |
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 2 | ↓1 nivel de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar el cisplatino | Mantener el nivel de la dosis |
| OTRAS TOXICIDADES NO-HEMATOLÓGICAS | | |
| Grado 0, 1 o 2 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 o 4 | ↓1 nivel de dosis | ↓1 nivel de dosis |

^aCriterios de Toxicidad comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés)

^bCisplatino: Nivel de reducción de la dosis = decrementos de 7,5 mg/m²

^cIrinotecán: Nivel de reducción de la dosis = decrementos de 10 mg/m²

^dLa neutropenia febril está definida como en los CTC versión 2: Temperatura $\geq 38,5$ °C concomitante con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$.

Tabla 14. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS DURANTE UN CICLO DEL RÉGIMEN DE COMBINACIÓN DE CISPLATINO E IRINOTECÁN (mg/m²)
Basadas en la peor toxicidad observada desde el inicio del ciclo

| Grado de Toxicidad del NCI ^a | Cisplatino ^b | Irinotecán ^c |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| HEMATOLÓGICA | | |
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 2 | ↓1 nivel de dosis | ↓1 nivel de dosis |
| Grado 3 | ↓2 niveles de dosis | ↓2 niveles de dosis |
| Grado 4 | Omitir la dosis | Omitir la dosis |
| Neutropenia febril ^d , septicemia, trombocitopenia requiriendo transfusión | Omitir la dosis | Omitir la dosis |
| NO-HEMATOLÓGICA | | |
| Diarrea | | |
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |

| | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Grado 2 | Mantener el nivel de la dosis | ↓1 nivel de dosis |
| Grado 3 | Mantener el nivel de la dosis | Omitir la dosis |
| Grado 4 | Omitir la dosis | Omitir la dosis |
| Vómito | | |
| Grado 0, 1 o 2 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 | ↓1 nivel de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 4 | ↓1 nivel de dosis | ↓1 nivel de dosis |
| Creatinina Sérica | | |
| <1,5 mg/dL | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| 1,5-2,0 mg/dL | ↓2 niveles de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| >2,0 mg/dL | Omitir la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Ototoxicidad | | |
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 2 | ↓1 nivel de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar cisplatino | Mantener el nivel de la dosis |
| Neurotoxicidad | | |
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 2 | ↓1 nivel de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar cisplatino | Mantener el nivel de la dosis |
| OTRAS TOXICIDADES NO-HEMATOLÓGICAS | | |
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 2, 3 o 4 | Omitir la dosis | Omitir la dosis |

^a Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés)

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

^c Irinotecán: Nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m²

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

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Se han administrado dosis únicas de hasta 750 mg/m² de irinotecán en pacientes con diversos cánceres. Los eventos adversos en estos pacientes fueron similares a los reportados con las dosis y regímenes recomendados. Se han producido reportes de sobredosificación en dosis de hasta aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada, que pudieron ser fatales. Las reacciones adversas más significativas reportadas, fueron neutropenia severa y diarrea severa. Se debe instituir el cuidado de soporte máximo, para prevenir la deshidratación debida a diarrea y tratar cualquier complicación infecciosa. No existe un antídoto conocido para la sobredosificación de irinotecán.

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón un frasco vial de plástico ámbar con 40 mg/2 mL.
Caja de cartón un frasco vial de plástico ámbar con 100 mg/5 mL.
Caja de cartón un frasco vial de plástico ámbar con 300 mg/15 mL.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C.

Las soluciones diluidas en dextrosa al 5% se deben conservar en refrigeración entre 2-8 °C durante 48 horas.

No se congele. Protéjase de la luz.

La refrigeración de las soluciones diluidas con cloruro de sodio al 0.9% no es recomendable debido a una baja y esporádica incidencia de partículas visibles.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en Oncología y con experiencia en Quimioterapia Antineoplásica.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre durante el embarazo y la lactancia.
Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante. Medicamento de alto riesgo.
Léase el instructivo anexo.
Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o a la línea de Pfizer 800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 431M97 SSA IV.
®Marca Registrada

Clave de IPP: 213300415D0252
Fecha de aprobación: 03-Jan-2022

| <i>Para control Interno de Pfizer</i> | |
|---|---|
| Elaboró: | Ariadna Herrera |
| Fecha de elaboración: | 06Jul2021 |
| PCO que revisó: | Victor Cesar Moreno |
| Fecha de revisión: | 2-Ago-21 |
| Médico que revisó y aprobó: | Norma Edith torres |
| Fecha de Aprobación: | 31/07/21 |
| Referencia: | CDSv16.0 (28Jun21) |
| Motivo y descripción del cambio: | Modificaciones en la sección: 7. Precauciones generales |

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Camptosar®
Irinotecán
Solución
40 mg, 100 mg, 300 mg.

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Camptosar®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Irinotecán.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

| Solución | | | |
|----------------------------------|-------|--------|--------|
| Cada vial contiene: | | | |
| Clorhidrato de Irinotecán | 40 mg | 100 mg | 300 mg |
| Excipiente c.b.p | 2 mL | 5 mL | 15 mL |

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El irinotecán está indicado como tratamiento en monoterapia o terapia combinada, para pacientes con:

- Carcinoma metastásico de colon o recto, que haya recurrido o progresado después de una terapia a base de 5-fluorouracilo (5-FU).
- Carcinoma metastásico de colon o recto, sin tratamiento previo.
- Cáncer pulmonar de células no pequeñas.
- Cáncer pulmonar de células pequeñas.
- Cáncer cervical.
- Cáncer ovárico.
- Cáncer gástrico inoperable o recurrente.
- Cáncer esofágico.

El Irinotecán en combinación con Cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que expresen el factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) KRAS del tipo que no ha mutado (wild type), y que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica o después de falla a terapia citotóxica que incluya Irinotecán (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**).

El irinotecán en combinación con 5-FU, ácido folínico (AF) y bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**).

El Irinotecán en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico colorrectal (**Farmacocinética y Farmacodinamia**).

El irinotecán está indicado como tratamiento en monoterapia, en pacientes con:

- Cáncer de mama inoperable o recurrente.
- Carcinoma de Células escamosas de piel.
- Melanoma maligno.
- Linfoma maligno.
- Cáncer pancreático.
- Glioma.

5. CONTRAINDICACIONES

El irinotecán está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a sus excipientes. (Ver la sección **Precauciones Generales**).

6. PRECAUCIONES GENERALES

Administración

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

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

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

Síntomas colinérgicos

Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor (vasodilatación), bradicardia e hiperperistaltismo intestinal que cause calambres abdominales y diarrea temprana (es decir, la diarrea que ocurra generalmente durante o dentro de 8 horas de la administración del irinotecán). Estos síntomas se pueden observar durante o poco después de la infusión del irinotecán y se cree están relacionados con la actividad anticolinesterasa del irinotecán inalterado y se espera que ocurran más frecuentemente con dosis más altas. Se debe considerar la administración terapéutica o profiláctica de 0.25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté contraindicada), en los pacientes que experimenten síntomas colinérgicos.

Extravasación

Aunque el irinotecán no es conocido como vesicante, se debe tener cuidado de evitar la extravasación y se debe vigilar el sitio de la infusión para detectar signos de inflamación. Si ocurre extravasación, se recomiendan lavado del sitio y aplicación local de hielo.

Hepáticas

En estudios clínicos se observaron anomalías de las enzimas hepáticas Grado 3 o 4, de los Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés), en menos del 10%

de los pacientes. Estos eventos ocurren típicamente en los pacientes con metástasis hepáticas conocidas y no han sido relacionados claramente con el irinotecán.

Hematológicas

Comúnmente el irinotecán causa neutropenia, leucopenia y anemia, cualquiera de las cuales puede ser grave y por ello no se debe usar en pacientes con insuficiencia severa de la médula ósea. La trombocitopenia grave es poco común. En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia Grado 3 y 4 del NCI fue significativamente mayor en los pacientes que habían recibido previamente radioterapia pélvica/abdominal, que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta terapia. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1.0 mg/dL o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 o 4 en el primer ciclo de la terapia, que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1.0 mg/dL. No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 o 4. (Ver **Dosis y vía de administración**).

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

Pacientes con actividad UGT1A1 reducida

La conversión metabólica de irinotecán al metabolito activo SN-38 está mediada 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 está mediada principalmente por uridin difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), la cual está codificada por el gen UGT1A1 (ver la Sección **Farmacocinética y farmacodinamia**). 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 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 irinotecán para pacientes homocigotos (ver sección **Dosis y vía 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 inmunodepresores / aumento de la susceptibilidad a infecciones.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluido el irinotecán, puede resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe evitarse en pacientes que reciben irinotecán. Las vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse; sin embargo, la respuesta a tales vacunas podría verse disminuida.

Diarrea tardía

La diarrea tardía (que generalmente ocurre después de más de 8 horas de la administración del irinotecán) puede ser prolongada, causar deshidratación, desequilibrio electrolítico o septicemia y poner en peligro la vida. En los estudios clínicos que utilizaron el régimen de dosificación cada 3 semanas, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días, después de la infusión del irinotecán. En los estudios clínicos que evaluaron el régimen de dosificación semanal, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días, después de la administración del irinotecán. Para los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis semanal de 125 mg/m², la mediana de la duración de cualquier grado de diarrea tardía fue de 3 días. Entre los pacientes tratados con la dosis semanal de 125 mg/m² que experimentaron diarrea tardía Grado 3 o 4, la mediana de la duración de todo el episodio de diarrea fue 7 días. Los resultados de un estudio prospectivo del régimen de dosificación semanal, no evidenciaron ninguna diferencia en la tasa de diarrea tardía en los pacientes con ≥65 años de edad, que los pacientes de <65 años de edad. Sin embargo, los pacientes de ≥65 años deben ser monitoreados con cuidado por un mayor riesgo de diarrea inicial observada en esta población. Se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangrado, en asociación con la diarrea inducida por el irinotecán.

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

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

Después del primer tratamiento, se deben retrasar los tratamientos semanales subsiguientes de quimioterapia de los pacientes, hasta que su función intestinal retorne a un nivel pretratamiento durante 24 horas por lo menos, sin necesidad de medicación antidiarreica. Si ocurre diarrea Grado 2, 3 o 4 del NCI, se deben disminuir las dosis subsiguientes del irinotecán dentro del ciclo en curso (ver la Sección **Dosis y vía de administración**).

Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal

Los pacientes no se deben tratar con irinotecán, hasta la resolución de la obstrucción intestinal.

Náusea y vómito

El irinotecán es emetogénico. La náusea y el vómito pueden ser graves y usualmente ocurren durante o poco después de la infusión del irinotecán. Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos por lo menos 30 minutos antes de la administración del irinotecán. Además, los médicos deben considerar prescribir a sus pacientes un régimen antiemético para uso subsiguiente, según se requiera. Los pacientes con vómitos asociados a diarrea tardía deben ser hospitalizados lo más pronto posible para tratamiento.

Neurológicas

Se ha observado mareo, que algunas veces podría representar una evidencia sintomática de hipotensión ortostática en los pacientes con deshidratación.

Renales

Se han observado aumentos en los niveles de creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre. Hubo casos de insuficiencia renal aguda. Generalmente estos eventos se han atribuido a la deshidratación relacionada con la náusea, vómito o diarrea. También se han reportado casos raros de disfunción renal debida al síndrome de lisis tumoral.

Respiratorias

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

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

Otros

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

Poblaciones especiales

Pediátrica. La eficacia del irinotecán en pacientes pediátricos, no se ha establecido. (Ver la sección **Farmacocinética y farmacodinamia**). Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos, de un solo grupo de tratamiento. Ciento setenta niños con tumores sólidos refractarios, se reclutaron en un estudio de fase 2, donde se infundieron 50 mg/m² de irinotecán durante 5 días consecutivos, cada 3 semanas. La neutropenia grado 3-4 se presentó 54 pacientes (31.8%). En 15 pacientes, la neutropenia se vio complicada con fiebre (8.8%). En 35 (20.6%) pacientes, se observó diarrea grado 3-4. Este perfil de eventos adversos es comparable al observado en adultos.

En el segundo estudio de fase 2, a 21 niños con rhabdomyosarcoma no tratado anteriormente, se les infundieron 20 mg/m² de irinotecán por 5 días consecutivos, en las semanas 0, 1, 3 y 4. Esta terapia de agente único, se continuó con una terapia multimodal. El reclutamiento en la fase de irinotecán como agente único se interrumpió, debido a la alta tasa de enfermedad progresiva (28.6%) y de muertes tempranas (14%). En este estudio, el perfil de eventos adversos fue diferente al observado en adultos; los eventos adversos más significativos de Grado 3 o 4, fueron deshidratación experimentada por 6 pacientes (28.6%), asociada con hipopotasemia severa en 5 pacientes (23.8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%);

adicionalmente, en 5 pacientes (23.8%) se reportó infección de Grado 3-4 (entre todos los cursos de terapia e independientemente de la relación causativa).

Geriátrica. Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado (ver la Sección **Dosis y vía de administración**).

Insuficiencia Hepática. En pacientes con hiperbilirrubinemia, la depuración del irinotecán está disminuida (ver la Sección **Farmacocinética y farmacodinamia**) y, en consecuencia, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. El uso del irinotecán en pacientes con una concentración de bilirrubina sérica total >3,0 x límite superior normal institucional (LSNI), administrado como agente único con el régimen de dosificación una vez cada 3 semanas, no se ha establecido (ver la Sección **Dosis y vía de administración**). La función hepática debe ser monitoreada antes del inicio del tratamiento y mensualmente, o como esté indicado clínicamente.

Radioterapia. Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de irinotecán. Los médicos deben ser precavidos al tratar a pacientes que hayan tenido irradiación extensa previa. Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado (ver la Sección **Dosis y vía de administración**).

Estado de desempeño. Los pacientes con un estado de desempeño pobre, tienen un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el irinotecán. Se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas para los pacientes con un estado de condición física de 2 del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG, *siglas en inglés*), dependiendo del régimen utilizado (ver la Sección **Dosis y vía de administración**). Los pacientes con estado de desempeño de 3 o 4, no deben recibir irinotecán. Entre los pacientes que recibieron irinotecán/5-FU/LV o 5-FU/LV en los estudios clínicos que compararon a esos agentes, se observaron tasas más altas de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuación en el primer ciclo de tratamiento y muertes tempranas en los que tuvieron un estado funcional de 2, que en los que tuvieron 0 o 1, en el estado basal.

Cáncer gástrico. Los pacientes con cáncer gástrico experimentan aparentemente mayor mielosupresión y otras toxicidades, cuando son tratados con irinotecán. En estos pacientes se debe considerar una dosis inicial menor (ver la Sección **Dosis y vía de administración**).

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

El efecto del irinotecán sobre la capacidad para manejar o usar maquinaria, no ha sido evaluado. Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de que se mareen o tengan alteraciones visuales, que podría ocurrir dentro de las 24 horas de la administración del irinotecán, recomendándoles no manejar ni operar maquinarias, si se presentan esos síntomas (ver la Sección **Precauciones generales**).

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con irinotecán en mujeres embarazadas. El irinotecán es teratogénico en ratas y conejos (ver la Sección **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad**). El irinotecán puede causar daño fetal, si es administrado a una mujer embarazada.

No se debe iniciar un tratamiento con irinotecán en las mujeres en capacidad de concebir hasta que se haya excluido el embarazo. Se debe evitar el embarazo si cualquier miembro de la pareja está recibiendo irinotecán.

Debido al potencial de genotoxicidad, indique a las pacientes de sexo femenino con capacidad de concebir que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y por 6 meses después de la última dosis de irinotecán.

Debido al potencial de genotoxicidad, sugiera a los pacientes de sexo masculino que tengan parejas de sexo femenino con capacidad de concebir que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de irinotecán.

Lactancia

Los datos disponibles se limitan a una paciente solamente. Se midieron el irinotecán y su metabolito activo SN-38 en la leche de una paciente lactante. El efecto en el recién nacido/lactante es desconocido. Debido al potencial de reacciones adversas serias en los infantes lactantes, se recomienda no amamantar cuando se esté recibiendo el tratamiento con irinotecán.

En ratas, la radioactividad apareció en la leche a los 5 minutos después de la administración intravenosa de irinotecán marcado radiactivamente y se concentró hasta 65 veces con relación a las concentraciones plasmáticas, a las 4 horas después de la administración.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios Clínicos

Los datos de eventos adversos del programa de estudios clínicos en cáncer colorrectal metastásico que recurre o progresa después de terapia a base de 5-FU (segunda línea), fue analizada exhaustivamente y se presenta a continuación (la población de pacientes se describe más adelante). Se espera que las reacciones adversas para otras indicaciones, sean similares a los observados para la terapia de segunda línea del cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas detalladas en esta sección, se refieren al irinotecán. No existe ninguna prueba de que el perfil de seguridad del irinotecán se vea influenciado por el cetuximab o viceversa. En combinación con el cetuximab, las reacciones adversas adicionales reportadas fueron las esperadas con el cetuximab (tales como erupción acneiforme). Por lo tanto, refiérase también a la información de prescripción completa del cetuximab.

La hipertensión grado 3 fue el principal riesgo significativo implicado por la adición de bevacizumab a bolo de irinotecán/5-FU/AF. Además, con este régimen hubo un pequeño aumento en los eventos adversos diarrea y leucopenia de Grado 3/4 de la quimioterapia, en comparación con los pacientes que recibían solamente bolo de irinotecán/5-FU/AF. Para otra información sobre reacciones adversas en combinación con el bevacizumab, refiérase a la información de prescripción completa del bevacizumab.

Las reacciones adversas de los medicamentos reportadas en pacientes tratados con la combinación de irinotecán más capecitabina, adicional a los vistos con monoterapia de capecitabina u observados más frecuentemente con la combinación comparadas con la monoterapia de capecitabina incluye:

Muy común, todos los grados: Trombosis/embolismo.

Común, todos los Grados: Reacción de hipersensibilidad, isquemia cardíaca / infarto.

Común, Grado 3 y Grado 4: Neutropenia febril.

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

Las reacciones adversas del fármaco de Grado 3 y Grado 4 reportadas en pacientes tratados con irinotecán en combinación con capecitabina y bevacizumab, adicionalmente a lo observado con la monoterapia de capecitabina o visto más frecuentemente con la combinación comparado con capecitabina monofármaco incluyen:

Común, grado 3 y grado 4: Neutropenia, trombosis/embolismo, hipertensión, e isquemia cardíaca / infarto.

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

Estudios clínicos del régimen de 100 a 125 mg/m² semanales de agente único

El régimen de dosificación semanal del irinotecán fue evaluado en tres estudios clínicos de 304 pacientes con carcinoma metastático del colon o recto, que habían recurrido o progresado después de terapia a base de 5-FU. Cinco (1,6%) muertes fueron consideradas potencialmente relacionadas con el fármaco. Estos cinco pacientes experimentaron una variedad de eventos clínicos (mielosupresión, septicemia neutropénica sin fiebre, obstrucción del intestino delgado, edema, estomatitis, náusea, vómito, diarrea y deshidratación), que son efectos conocidos del irinotecán. En otros nueve pacientes se observó fiebre neutropénica, definida como neutropenia Grado NCI 4 y fiebre Grado NCI 2 o mayor; éstos pacientes se recuperaron con la atención de soporte.

Ochenta y un (26,6%) pacientes fueron hospitalizados debido a eventos que se consideraron relacionados con la administración de irinotecán. Las razones principales para la hospitalización relacionada con el fármaco, fueron diarrea, con o sin náuseas y/o vómito; neutropenia/leucopenia con o sin diarrea y/o fiebre; y náusea y/o vómito.

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

Estudios clínicos del régimen de dosificación 300- a 350 mg/m² de agente único una vez-cada-3-semanas

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

Listado de eventos adversos

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

Tabla 4. Eventos Adversos relacionados con el medicamento Grado NCI 1 a 4 Observados en más del 10% de los pacientes en Estudios Clínicos

| | |
|--|---|
| Trastornos gastrointestinales: | Diarrea tardía, náusea, vómito, diarrea temprana, calambre / dolor abdominal, anorexia, estomatitis |
| Trastornos de la sangre y sistema linfático: | Leucopenia, anemia, neutropenia |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: | Astenia, fiebre |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición: | Disminución del peso, deshidratación |
| 5^o Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: | Alopecia |
| Trastornos vasculares: | Eventos tromboembólicos* |

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

Los eventos adversos Grado 3 o 4 del NCI reportados en los estudios clínicos de los regímenes de dosificación semanal y una vez cada 3 semanas (N= 620), están listados en las Tablas 5 a la 7.

Tabla 5. Eventos Adversos relacionados con el medicamento Grado NCI 3 a 4 Observados en más del 10% de los pacientes en Estudios Clínicos

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

Tabla 6. Eventos Adversos relacionados con el medicamento Grado NCI 3 a 4 Observados en 1 al 10% de los pacientes en Estudios Clínicos

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

Tabla 7. Eventos Adversos relacionados con el medicamento Grado NCI 3 o 4 Observados en menos del 1% de los pacientes en Estudios Clínicos

| | |
|--|--|
| Infecciones e infestaciones: | Septicemia |
| Trastornos gastrointestinales: | Trastorno rectal, moniliasis GI |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: | Escalofríos, malestar |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición: | Disminución de peso, hipopotasemia, hipomagnesemia |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: | Erupción, signos cutáneos |
| Trastornos del sistema nervioso: | Marcha anormal, confusión, cefalea |
| Trastornos cardíacos: | Hipotensión, síncope, trastornos cardiovasculares |
| Trastornos renales y urinarios: | Infección en el tracto urinario |

| | |
|---|--|
| Trastornos del sistema reproductivo y las mamas: | Mastalgia |
| Investigaciones: | Fosfatasa alcalina aumentada, GGTP aumentada |

Los siguientes eventos adicionales relacionados con el fármaco, fueron reportados en estudios clínicos con irinotecán, pero no alcanzaron los criterios definidos anteriormente al evento relacionado con el fármaco de Grado NCI 1-4 en >10% de los pacientes o de los eventos relacionados con el fármaco de grado NCI 3 o 4: Rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubefacción, bradicardia, mareo, extravasación, síndrome de lisis tumoral y ulceración del colón.

Vigilancia poscomercialización

Trastornos cardíacos

Se han observado eventos isquémicos miocárdicos después del tratamiento con irinotecán, predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca o quimioterapia citotóxica previa. (ver también Tabla 4, eventos tromboembólicos).

Trastornos gastrointestinales

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

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

Hipovolemia

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

Se han observado casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia circulatoria, en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o vómito o de septicemia.

Infecciones e infestaciones

Se han reportado infecciones bacterianas, fúngicas y virales.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides severas (Ver la sección **Precauciones generales**).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

La enfermedad pulmonar intersticial que se presenta como infiltrados pulmonares, no es común durante la terapia con irinotecán. Se han reportado efectos tempranos, tales como disnea (Ver la sección **Precauciones Generales**). También se ha reportado singulto.

Investigaciones

Se han reportado casos raros de hiponatremia, principalmente relacionados con diarrea y vómito. Raras veces se han reportado aumentos transitorios y de leves a moderados en los niveles de transaminasas (AST y ALT), en ausencia de metástasis hepática progresiva.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO

Inhibidores de CYP3A4 y UGT1A1

El irinotecán y el metabolito activo SN-38 se metabolizan mediante la isoenzima del citocromo humano P450 3A4 (CYP3A4) y la transferasa uridin difosfato-glucuronosil 1A1 (UGT1A1) (ver la Sección Farmacocinética y farmacodinamia). La administración conjunta de irinotecán con inhibidores de la CYP3A4 y/o UGT1A1 puede resultar en una exposición sistémica mayor al irinotecán y al metabolito activo SN-38. Los médicos deben tomar esto en cuenta al administrar irinotecán con estos medicamentos.

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

Sulfato de atazanavir: La administración concomitante del sulfato de atazanavir, un inhibidor de la CYP3A4 y UGT1A1, tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo del irinotecán. Los médicos deben tomar en cuenta esto, cuando administren concomitantemente estos fármacos.

Inductores de CYP3A4

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

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

Otras interacciones

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

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

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

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

Laxantes: Se prevé que el uso de laxantes durante la terapia con irinotecán empeore la incidencia o severidad de la diarrea.

Diuréticos: El irinotecán puede inducir deshidratación secundaria al vómito y/o la diarrea. Sería deseable que el médico suspendiera los diuréticos durante el tratamiento con irinotecán y durante los períodos de vómito y diarrea activos.

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

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Toxicología

La toxicidad intravenosa aguda del irinotecán en animales se muestra en la Tabla 8. Se observó letalidad después de dosis intravenosas únicas de irinotecán, de aproximadamente 111 mg/kg en ratones y 73 mg/kg en ratas (aproximadamente 2,6 y 3,4 veces la dosis humana recomendada de 125 mg/m², respectivamente). La muerte se vio precedida por cianosis, temblores, distrés respiratorio y convulsiones. Los estudios de toxicidad subaguda mostraron que el irinotecán afecta los tejidos de proliferación celular rápida (médula ósea, epitelio intestinal, timo, bazo, ganglios linfáticos y testículos).

Tabla 8. Toxicidad aguda de irinotecán (IV) en animales

| Especies | DL ₅₀ (mg/kg) |
|----------|--------------------------|
| Ratón | 132-134 |
| Rata | 84-85 |
| Perro | 40-80 |

Carcinogenicidad / Mutagenicidad

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

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

Reproducción

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

La radiactividad relacionada con el ¹⁴C-irinotecán atravesó la placenta de ratas, después de la administración intravenosa de 10 mg/kg (que en estudios separados produjo una C_{máx} y el ABC el irinotecán de alrededor de 3 y 0,5 veces, respectivamente, de los valores correspondientes a pacientes recibiendo 125 mg/m²). El irinotecán fue teratogénico en ratas, en dosis superiores a 1,2 mg/kg/día (que en estudios

separados produjo una $C_{máx}$ y el ABC para el irinotecán de alrededor de 2/3 y 1/40^a, respectivamente, de los valores correspondientes a pacientes recibiendo 125 mg/m² y en conejos en 6 mg/kg/día (alrededor de la mitad de la dosis semanal recomendada para humanos expresada en mg/m²). Los efectos teratogénicos incluyeron varios tipos de anomalías externas, viscerales y esqueléticas. El irinotecán administrado a ratas madres durante el período subsiguiente a la organogénesis, a través del destete en dosis de 6 mg/kg/día, causó una disminución en la capacidad de aprendizaje y disminución de los pesos corporales en los descendientes.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

Regímenes de dosificación como agente único

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

Dosis inicial

Régimen de Dosificación Semanal. La dosis inicial recomendada de irinotecán como agente único, es 125 mg/m². Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 100 mg/m²), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: Radioterapia extensa previa, estado de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6-semanas, comprendiendo un tratamiento semanal durante 4 semanas, seguido por un descanso de 2 semanas.

Régimen de Dosificación una vez cada 2 semanas. La dosis inicial usualmente recomendada de irinotecán, es 250 mg/m² cada 2 semanas, por infusión intravenosa. Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 200 mg/m²), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, estado de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico.

Régimen de Dosificación una vez cada 3 semanas. La dosis inicial usualmente recomendada de irinotecán para el régimen de dosificación una vez cada 3 semanas, es 350 mg/m². Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 300 mg/m²), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, estado de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico.

Poblaciones especiales

Pacientes con la Función Hepática Deteriorada

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

**Tabla 9. Dosis iniciales en pacientes con Disfunción Hepática:
 Régimen Semanal como Agente Único**

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

Tabla 10. Dosis iniciales en pacientes con Disfunción Hepática:

Régimen una vez cada 3 semanas como Agente Único

| Concentración de Bilirrubina Sérica Total | Dosis inicial, mg/m ² |
|---|----------------------------------|
| 1,5-3,0 x LSNI | 200 |
| >3,0 x LSNI | No se recomienda* |

* La seguridad y la farmacocinética del irinotecán administrado una vez cada 3 semanas, no se han definido en pacientes con bilirrubina >3.0 x límite superior normal institucional (LSNI) y este régimen no se puede recomendar para esos pacientes.

Pacientes con la Función Renal Deteriorada

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

Regímenes de dosificación como agente de combinación

Dosis inicial

Irinotecán en Combinación con 5-Fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina en el Cronograma de cada 2 semanas. El uso del irinotecán en combinación con 5-FU y leucovorina, se recomienda en pacientes con cáncer colorrectal metastático. Para todos los regímenes, la dosis de leucovorina se debe administrar inmediatamente después del irinotecán, 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)

Las dosis iniciales recomendadas son 125 mg/m² de irinotecán, 500 mg/m² de bolo 5-FU y 20 mg/m² de bolo de leucovorina.

- Régimen 2 (ciclo de 6 semanas de 5-FU/LV en infusión)

Las dosis iniciales recomendadas son 180 mg/m² de irinotecán, 400 mg/m² de bolo 5-FU, 600 mg/m² de 5FU en infusión y 200 mg/m² de leucovorina.

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

Irinotecán en Combinación con Cisplatino. El irinotecán ha sido estudiado en combinación con cisplatino, para el cáncer pulmonar de células no pequeñas y de células pequeñas, cáncer cervical, cáncer gástrico y cáncer esofágico.

Este régimen se puede usar en pacientes con otros cánceres indicados, excepto para el cáncer colorrectal (Ver la sección **Indicaciones Terapéuticas**).

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

Irinotecán en Combinación con Cetuximab. Para la posología y método de administración concomitante con cetuximab, refiérase a la información de prescripción completa del cetuximab. Normalmente se usa la misma

dosis de irinotecán, administrándola en los últimos ciclos del régimen que contiene irinotecán. El irinotecán no debe ser administrado antes de 1 hora después que haya finalizado la infusión de cetuximab.

Irinotecán en Combinación con Bevacizumab. Para la posología y método de administración del bevacizumab, refiérase a la información de prescripción completa del bevacizumab. El bevacizumab se recomienda en combinación con el irinotecán (125 mg/m²) / bolo de 5-FU (500 mg/m²) / ácido folínico (20 mg/m²), administrado una vez a la semana durante 4 semanas, cada 6 semanas.

Irinotecán en Combinación con Capecitabina. Para la posología y método de administración de capecitabina, ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia** – Propiedades farmacodinámicas y refiérase a la información de prescripción completa para capecitabina. Capecitabina está recomendada en combinación con irinotecán en una dosis inicial de 1000 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

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

Recomendaciones para las modificaciones de las dosis

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo subsiguiente, para los regímenes de agente único, están descritas en la Tabla 11. Estas recomendaciones están basadas en las toxicidades observadas más comúnmente con la administración del irinotecán. Para las modificaciones al inicio de un ciclo de terapia subsiguiente, la dosis del irinotecán se debe disminuir con relación a la dosis inicial del ciclo anterior.

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo subsiguiente, para el irinotecán, 5-FU y leucovorina, están descritas en la Tabla 12.

Las modificaciones de las dosis recomendadas del irinotecán y el cisplatino al inicio de cada ciclo de terapia están descritas en la Tabla 13, mientras que las modificaciones recomendadas para las dosis durante un ciclo de terapia, están descritas en la Tabla 14.

Las recomendaciones para las modificaciones de las dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con el irinotecán, deben seguirse de acuerdo con la información de prescripción completa del cetuximab.

Refiérase a la información de prescripción completa del bevacizumab, cuando se administre en combinación con irinotecán/5-FU/AF.

En combinación con capecitabina para pacientes con 65 años o más, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² 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 las dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente. No se debe comenzar un nuevo ciclo de terapia, hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un grado 2 o menor. El tratamiento se puede retrasar 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado, se debe considerar la discontinuación del irinotecán.

Tabla 11. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS RECOMENDADAS PARA LOS REGÍMENES DE AGENTE ÚNICO^a

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta $\geq 1500/\text{mm}^3$ y el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta $\geq 100,000/\text{mm}^3$ y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el mismo. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2 semanas, se debe considerar la discontinuación del irinotecán.

| Toxicidad Grado NCI ^b (Valor) | Durante de un ciclo de Terapia | | Al inicio de cada ciclo de terapia subsiguiente (después de una recuperación adecuada). Comparándola con la Dosis Inicial del ciclo anterior ^a | |
|--|---|--|---|---|
| | Semanalmente | | Semanalmente | Una vez cada 2 o 3 semanas |
| Sin toxicidad | Mantener el nivel de la dosis | | $\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta una dosis máxima de 150 mg/m^2 | Mantener el nivel de la dosis |
| Neutropenia 1 (1500 a $1999/\text{mm}^3$) 2 (1000 a $1499/\text{mm}^3$) 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, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un Grado ≤ 2 Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un Grado ≤ 2 | | Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ | Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ |
| Fiebre neutropénica (neutropenia Grado 4 y fiebre de Grado ≥ 2) | Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ cuando se haya resuelto | | $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ | $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ |
| Otras toxicidades hematológicas | Las modificaciones de las dosis por leucopenia, trombocitopenia y anemia, durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos de terapia subsiguientes, también están basadas en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas antes por neutropenia. | | | |
| Diarrea 1 (2-3 deposiciones/día $>$ pre-tx ^c) 2 (4-6 deposiciones/día $>$ pre-tx ^c) 3 (7-9 deposiciones/día $>$ pre-tx ^c) 4 (≥ 10 deposiciones/día $>$ pre-tx ^c) | Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un Grado ≤ 2 Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un Grado ≤ 2 | | Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ | Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ |
| Otras toxicidades no hematológicas ^d 1 2 3 4 | Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado ≤ 2 Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado ≤ 2 | | Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ | Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ |

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

^b Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés)

^c Pre-tratamiento

^d Excluyendo alopecia, anorexia, astenia

Tabla 12. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS RECOMENDADAS PARA LOS REGÍMENES DE COMBINACIÓN IRINOTECÁN / 5-FLUOROURACILO / LEUCOVORINA

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

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

^a La modificación de la dosis se refiere al irinotecán y el 5-FU; la dosis de LV permanece fija en 20 mg/m² (sin ajustes).

^b Criterios de Toxicidad comunes de Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés).

^c Referido a la dosis inicial del ciclo precedente.

^d Irinotecán: Reducciones del nivel de dosis = decrementos de 25 mg/m²; 5-Fluorouracilo: Reducciones del nivel de dosis = decrementos de 100 mg/m².

^e Pre-tratamiento

^f Excluyendo alopecia, anorexia, astenia.

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

Tabla 13. MODIFICACIONES DE LA DOSIS AL COMENZAR UN NUEVO CICLO DE UN RÉGIMEN DE COMBINACIÓN DE CISPLATINO E IRINOTECÁN (mg/m²)
Basadas en la peor toxicidad observada en el ciclo anterior

No se debe iniciar un Nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a $\geq 1500/\text{mm}^3$ y el recuento de plaquetas se haya recuperado a $\geq 100,000/\text{mm}^3$ y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2 semanas, se le debe discontinuar el irinotecán.

| Toxicidad Grado NCI ^a | Cisplatino ^b | Irinotecán ^c |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| HEMATOLÓGICA | | |
| Grado 0, 1, 2 o 3 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 4 | ↓1 nivel de dosis | ↓1 nivel de dosis |
| Neutropenia febril ^d , septicemia, trombocitopenia requiriendo transfusión | ↓1 nivel de dosis | ↓1 nivel de dosis |
| NO-HEMATOLÓGICA | | |
| Diarrea | | |
| Grado 0, 1 o 2 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 o 4 | Mantener el nivel de la dosis | ↓1 nivel de dosis |
| Vómito | | |
| Grado 0, 1 o 2 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 | ↓1 nivel de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 4 | ↓1 nivel de dosis | ↓1 nivel de dosis |
| Creatinina Sérica | | |
| <1,5 mg/dL | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| 1,5-2,0 mg/dL | ↓2 niveles de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| >2,0 mg/dL | Omitir la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Ototoxicidad | | |
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 2 | ↓1 nivel de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar el cisplatino | Mantener el nivel de la dosis |
| Neurotoxicidad | | |
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 2 | ↓1 nivel de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar el cisplatino | Mantener el nivel de la dosis |
| OTRAS TOXICIDADES NO-HEMATOLÓGICAS | | |
| Grado 0, 1 o 2 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 o 4 | ↓1 nivel de dosis | ↓1 nivel de dosis |

^aCriterios de Toxicidad comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés)

^bCisplatino: Nivel de reducción de la dosis = decrementos de 7,5 mg/m²

^cIrinotecán: Nivel de reducción de la dosis = decrementos de 10 mg/m²

^dLa neutropenia febril está definida como en los CTC versión 2: Temperatura $\geq 38,5$ °C concomitante con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$.

Tabla 14. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS DURANTE UN CICLO DEL RÉGIMEN DE COMBINACIÓN DE CISPLATINO E IRINOTECÁN (mg/m²)
Basadas en la peor toxicidad observada desde el inicio del ciclo

| Grado de Toxicidad del NCI ^a | Cisplatino ^b | Irinotecán ^c |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| HEMATOLÓGICA | | |
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 2 | ↓1 nivel de dosis | ↓1 nivel de dosis |
| Grado 3 | ↓2 niveles de dosis | ↓2 niveles de dosis |
| Grado 4 | Omitir la dosis | Omitir la dosis |
| Neutropenia febril ^d , septicemia, trombocitopenia requiriendo transfusión | Omitir la dosis | Omitir la dosis |
| NO-HEMATOLÓGICA | | |
| Diarrea | | |

| | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 2 | Mantener el nivel de la dosis | ↓1 nivel de dosis |
| Grado 3 | Mantener el nivel de la dosis | Omitir la dosis |
| Grado 4 | Omitir la dosis | Omitir la dosis |
| Vómito | | |
| Grado 0, 1 o 2 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 | ↓1 nivel de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 4 | ↓1 nivel de dosis | ↓1 nivel de dosis |
| Creatinina Sérica | | |
| <1,5 mg/dL | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| 1,5-2,0 mg/dL | ↓2 niveles de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| >2,0 mg/dL | Omitir la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Ototoxicidad | | |
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 2 | ↓1 nivel de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar cisplatino | Mantener el nivel de la dosis |
| Neurotoxicidad | | |
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 2 | ↓1 nivel de dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar cisplatino | Mantener el nivel de la dosis |
| OTRAS TOXICIDADES NO-HEMATOLÓGICAS | | |
| Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 2, 3 o 4 | Omitir la dosis | Omitir la dosis |

^a Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés)

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

^c Irinotecán: Nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m²

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

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Se han administrado dosis únicas de hasta 750 mg/m² de irinotecán en pacientes con diversos cánceres. Los eventos adversos en estos pacientes fueron similares a los reportados con las dosis y regímenes recomendados. Se han producido reportes de sobredosificación en dosis de hasta aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada, que pudieron ser fatales. Las reacciones adversas más significativas reportadas, fueron neutropenia severa y diarrea severa. Se debe instituir el cuidado de soporte máximo, para prevenir la deshidratación debida a diarrea y tratar cualquier complicación infecciosa. No existe un antídoto conocido para la sobredosificación de irinotecán.

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón un frasco vial de plástico ámbar con 40 mg/2 mL.

Caja de cartón un frasco vial de plástico ámbar con 100 mg/5 mL.

Caja de cartón un frasco vial de plástico ámbar con 300 mg/15 mL.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en Oncología y con experiencia en Quimioterapia Antineoplásica.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre durante el embarazo y la lactancia.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante. Medicamento de alto riesgo.

Léase el instructivo anexo.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o a la línea de Pfizer 800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 431M97 SSA IV.
®Marca Registrada

Clave de IPP: 213300415D0252
Fecha de aprobación: 03-Jan-2022

| <i>Para control Interno de Pfizer</i> | |
|---|---|
| Elaboró: | Ariadna Herrera |
| Fecha de elaboración: | 06Jul2021 |
| PCO que revisó: | Victor Cesar Moreno |
| Fecha de revisión: | 2-Ago-21 |
| Médico que revisó y aprobó: | Norma Edith torres |
| Fecha de Aprobación: | 31/07/21 |
| Referencia: | CDSv16.0 (28Jun21) |
| Motivo y descripción del cambio: | Modificaciones en la sección: 7. Precauciones generales |