



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

IRINOTECAN CLORHIDRATO

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Alcaloides de plantas y otros productos naturales. Inhibidores de la topoisomerasa I.

Código ATC: L01CE02.

3.1. Farmacodinamia

El irinotecán es un derivado semisintético de la camptotecina. Es un agente antineoplásico, inhibidor específico del ADN topoisomerasa I. El irinotecán es metabolizado en la mayoría de los tejidos por la carboxilesterasa a SN-38, metabolito más activo que el irinotecán sobre la topoisomerasa I purificada y más citotóxico sobre varias líneas de células tumorales murinas y humanas.

La inhibición del ADN topoisomerasa I por el irinotecán o el SN-38 induce lesiones en las cadenas simples del ADN que bloquean la replicación del ADN y son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica está en función del tiempo y es específica de la fase S. *In vitro*; el irinotecán y el SN-38 no son significativamente reconocidos por la glicoproteína-P MDR (multidrug resistance) y ejercen efectos citotóxicos sobre líneas celulares resistentes a la doxorubicina y a la vinblastina.

El irinotecán posee un amplio espectro de actividad antitumoral experimental in vivo sobre modelos de tumores murinos, Ej. Adenocarcinoma ductal pancreático PO3, adenocarcinoma mamario MA16/C, adenocarcinomas de colon C38 y C51 y sobre xenoinjertos humanos, adenocarcinoma de colon Co-4, adenocarcinoma mamario Mx-1, adenocarcinomas gástricos ST-15 y SC-16.

También es activo sobre tumores que expresan la glicoproteína-P MDR como leucemias P388 resistentes a vincristina y a doxorubicina.

El irinotecán posee otro efecto farmacológico principal que es la inhibición de la acetilcolinesterasa.

3.2. Farmacocinética

En pacientes tratados con la pauta de administración de perfusión intravenosa durante 30 minutos a razón de 100 a 750 mg/m² cada 3 semanas, irinotecán mostró un perfil de eliminación bifásico o trifásico; el aclaramiento plasmático medio fue de 15 L/h/m² y el volumen de distribución en el estado estacionario (Vss) fue de 157 L/m². La vida media plasmática de la primera fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, la de la segunda fase de 2,5 horas y la vida media de la fase terminal de 14,2 horas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El SN-38 mostró un perfil de eliminación bifásico, con una vida media de eliminación terminal de 13,8 horas. Al final de la perfusión, las concentraciones plasmáticas medias del irinotecán y del SN-38, con la dosis recomendada de 350 mg/m², fueron de 7,7 µg/mL y de 56 ng/mL respectivamente, y las áreas bajo la curva (AUC) correspondientes fueron 34 µg.h/mL y 451 ng.h/mL. El SN-38 mostró una gran variabilidad interindividual, en los parámetros farmacocinéticos.

El irinotecán y el SN-38 se unen a las proteínas plasmáticas en un 65% y 95%, respectivamente.

Más del 50% de una dosis de irinotecán radiomarcado administrada por vía intravenosa se elimina inalterada, con un 33% en las heces, principalmente a través de la bilis y un 22% en orina.

Se han identificado dos vías metabólicas, cada una representando al menos el 12% de la dosis:

Hidrólisis por carboxilesterasas para dar el metabolito activo SN-38: el cual se elimina principalmente mediante glucuronidación y posteriormente por excreción biliar y renal, posteriormente el glucurónido de SN-38 se hidroliza probablemente en el intestino.

Metabolismo oxidativo por las enzimas del citocromo P450 3A, con apertura del anillo piperidínico terminal y formación de un derivado de ácido aminopentanoico (APC) y un derivado de amina primaria (NPC).

El irinotecán inalterado es la entidad mayoritaria en el plasma, seguido de APC, el glucurónido de SN-38 y el SN-38. Únicamente SN-38 posee actividad citotóxica significativa.

El aclaramiento de irinotecán disminuye aproximadamente el 40% en los pacientes con niveles de bilirrubinemia entre 1,5 y 3 veces el límite superior del rango normal. En estos pacientes, una dosis de 200 mg/m² de irinotecán, da como resultado una exposición plasmática del fármaco comparable a la observada con 350 mg/m² en pacientes con cáncer con los parámetros hepáticos normales

3.3. Información preclínica sobre seguridad

El irinotecán y el SN-38 han resultado mutagénicos *in vitro* en el test de aberración cromosómica en las células de ovario de hámster chino, así como en el test *in vivo* del micronúcleo en ratón. Sin embargo, en el test de Ames no se ha evidenciado ningún efecto mutagénico.

En los estudios de toxicidad llevados a cabo con irinotecan con dosis única y dosis repetida en ratón, rata y perro, fueron observados efectos tóxicos principalmente en el sistema hematopoyético y linfático. En perros, se presentó diarrea tardía asociada con atrofia y necrosis focal de la mucosa intestinal y alopecia.

La gravedad de estos efectos es dependiente de la dosis y reversible.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto, refractario a la terapia con 5-fluoracilo.

Tratamiento de primera línea del cáncer colorectal asociado con 5-fluoracilo, leucovorina sódica, y folinato de calcio.

Tratamiento del cáncer broncogénico, cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, asociado a cisplatino, carboplatino y etoposido.

Tratamiento de cáncer de páncreas asociado a gemcitabina

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto, refractario a la terapia con 5-fluoracilo.

a) 100 - 125 mg/m² de superficie corporal, una vez por semana por 4 semanas consecutivas, con intervalo de 2 semanas de reposo. Con una dosis máxima de 150 mg/m²

b) 350 mg/m² una vez cada tres (3) semanas. Para pacientes mayores de 70 años o que han recibido radioterapia pélvica/abdominal previa, o bien que tenga un desempeño de 2 según clasificación de la OMS, la dosis inicial recomendada es de 300 mg/m² de superficie corporal.

Tratamiento de primera línea del cáncer colorectal asociado con 5-fluoracilo, leucovorina sódica, y folinato de calcio.

Dosis: 125 – 350 mg/m² de superficie corporal.

Tratamiento del cáncer broncogénico, cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, asociado a cisplatino, carboplatino y etoposido.

Dosis: 50 - 70 mg/m² de superficie corporal.

Tratamiento de cáncer de páncreas asociado a gemcitabina.

Dosis: 100 mg/m² de superficie corporal, con disminución progresiva de acuerdo a los efectos tóxicos en los ciclos sucesivos

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Irinotecán en pacientes con insuficiencia renal, dado que no se han llevado a cabo estudios en este grupo de población.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia hepática

En los pacientes con un estado general de la OMS ≤ 2 , la dosis inicial de irinotecán en monoterapia depende de los niveles de bilirrubina en sangre (hasta 3 veces el límite superior del rango normal, LSN). En estos pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina mayor del 50%, reduce el aclaramiento de irinotecán y por tanto, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. En consecuencia, en este grupo de pacientes deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente.

Los pacientes con un nivel de bilirrubina hasta 1,5 veces el LSN, se recomienda una dosis de 350 mg/m² de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato.

En los pacientes con un nivel de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el límite superior del rango normal (LSN), se recomienda una dosis de 200 mg/m² de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato.

Los pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el LSN, no deben ser tratados con irinotecán.

No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática tratados con irinotecán en combinación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en ancianos. Sin embargo, se debe elegir con precaución la dosis en este grupo de población, debido a la mayor frecuencia de funciones biológicas disminuidas. Este grupo de población necesitará una vigilancia más intensa.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de irinotecán en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La perfusión de irinotecán se debe realizar en una vena periférica o central.

Irinotecán se debe administrar como bolo intravenoso o perfusión intravenosa con una duración no inferior a 30 minutos y no superior a 90 minutos.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuencia no conocida: Colitis pseudomembranosa documentada bacteriológicamente (*Clostridium difficile*), sepsis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Neutropenia, fiebre con neutropenia grave. Anemia,
Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones alérgicas leves y casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Síndrome colinérgico.
Muy raras: Trastornos transitorios del habla asociados con la perfusión.
Frecuencia no conocida: Parestesia.

Trastornos vasculares

Raras: Hipertensión durante o tras la perfusión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial, en forma de infiltrados pulmonares.
Frecuencia no conocida: Hipo, disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos graves, dolor abdominal.
Frecuentes: Estreñimiento, deshidratación.
Poco frecuentes: Colitis pseudomembranosa, obstrucción intestinal, íleo o hemorragia gastrointestinal y casos raros de colitis, incluyendo tiflitis, colitis isquémica y ulcerativa.
Raras: Perforación intestinal, pancreatitis sintomática o asintomática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Alopecia
Poco frecuentes: Reacciones cutáneas leves.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Contracciones o calambres musculares y parestesias.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda generalmente en pacientes con infección y/o volumen reducido debido a toxicidades gastrointestinales graves.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Inflamación de las mucosas, pirexia, astenia.

Poco frecuentes: Diarrea temprana, dolor abdominal, conjuntivitis, rinitis, hipotensión, vasodilatación, sudoración, escalofríos, malestar general, mareo, alteraciones visuales, miosis, lagrimeo y aumento de salivación que ocurrieron durante la perfusión de irinotecán o dentro de las primeras 24 horas tras la perfusión. Estos síntomas desaparecen tras la administración de atropina, también ocurren reacciones locales leves en el lugar de la perfusión.

Raras: astenia.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de la creatinina en sangre, aumento de las transaminasas (SGPT y SGOT), aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre.

Raras: Hipopotasemia e hiponatremia.

Muy raras: Aumentos de la amilasa y/o de la lipasa.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Debido a su actividad anticolinesterasa, el irinotecán puede prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y puede antagonizar el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes.

La administración concomitante de fármacos anticonvulsivantes inductores del CYP3A, como: carbamazepina, fenobarbital o fenitoina, conducen a una reducción en la exposición a irinotecán, SN-38 y glucurónido de SN-38 y, a una reducción de los efectos farmacodinámicos, provocando la reducción del AUC de los metabolitos SN-38 y SN-38G de un 50% o más.

La administración conjunta de irinotecán con ketoconazol conduce a una disminución del 87% en el AUC del metabolito APC (derivado del ácido aminopentanoico) y un aumento del 109% en el AUC del metabolito SN-38, en comparación con la administración de irinotecán solo.

La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), produce disminución de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo SN-38.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La coadministración de 5-fluorouracilo y ácido folínico en los regímenes combinados no altera la farmacocinética de irinotecán.

Vacuna antiamarílica: riesgo de reacción sistémica mortal a las vacunas.

Vacunas de virus atenuados (a excepción de la vacuna antiamarílica): riesgo de enfermedad sistémica y potencialmente mortal (p.ej., infecciones). Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunodeprimidos debido a la enfermedad subyacente.

Fenitoína: riesgo de exacerbación de las convulsiones por fármaco citotóxico debido al aumento de la absorción gastrointestinal de fenitoína, o riesgo de potenciación de la toxicidad debido al aumento del metabolismo hepático de fenitoína.

Ciclosporina, tacrolimus: inmunosupresión excesiva con riesgo de proliferación linfocitaria.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Producto de uso delicado, el cual sólo debe ser administrado a pacientes hospitalizados y exclusivamente por médicos con experiencia en quimioterapia anticancerosa.

El clorhidrato de irinotecán es una sustancia de elevada toxicidad, especialmente a nivel gastrointestinal y de médula ósea.

Habitualmente, cuando se administra irinotecán en monoterapia, se prescribe en régimen de administración cada 3 semanas. Sin embargo, puede considerarse la pauta semanal en pacientes que pudieran necesitar un seguimiento más estrecho o en aquellos que presenten un riesgo especial de neutropenia grave.

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de diarrea tardía, que puede aparecer después de 24 horas de la administración de irinotecán y en cualquier momento antes de la administración del ciclo siguiente. Estos pacientes deben informar inmediatamente a su médico, beber importantes volúmenes de líquidos que contengan electrolitos e iniciar un adecuado tratamiento antidiarreico inmediatamente.

El riesgo de diarrea aumenta en pacientes con irradiación abdominal/pélvica previa, pacientes con hiperleucocitosis basal, pacientes con estado general de la OMS grado mayor o igual 2 y mujeres. Si no es tratada de forma adecuada, la diarrea podría llegar a poner en riesgo la vida, especialmente si el paciente tiene neutropenia concomitante. Si la diarrea va acompañada de neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro además del tratamiento antidiarreico.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

Diarrea acompañada de fiebre.

Diarrea grave (que requiera hidratación por vía intravenosa).

diarrea que persista más de 48 horas después del comienzo de la terapia con altas dosis de ioperamida.

En los pacientes que hayan presentado una diarrea grave se recomienda una reducción de la dosis en los ciclos siguientes.

Durante el tratamiento con irinotecán, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos completos. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de neutropenia y de la importancia de la aparición de fiebre. Toda neutropenia febril (temperatura > 38°C y recuento de neutrófilos menor o igual 1000 células/mm³) debe ser tratada de urgencia en el hospital, con antibióticos intravenosos de amplio espectro.

En pacientes que han experimentado eventos hematológicos graves, se recomienda reducir la dosis en administraciones posteriores.

En pacientes con diarrea grave hay mayor riesgo de infecciones y de toxicidad hematológica. En estos pacientes debe realizarse un recuento completo de células sanguíneas.

Al inicio del tratamiento y antes de cada ciclo deben realizarse pruebas de la función hepática.

En los pacientes con un nivel de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el LSN, deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente, ya que el aclaramiento de irinotecán se reduce y por tanto, aumenta el riesgo de hematotoxicidad en esta población.

Los pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el LSN, no deben ser tratados con irinotecán.

Antes de cada tratamiento con irinotecán se recomienda el tratamiento profiláctico con antieméticos. Los pacientes que presenten vómitos asociados a diarrea tardía deberán ser hospitalizados para ser tratados lo antes posible.

En caso de síndrome colinérgico agudo, cuyos síntomas incluyen: diarrea precoz, sudoración, sialorrea, calambres abdominales, lagrimeo y miosis, debe administrarse sulfato de atropina, a menos que esté contraindicado clínicamente. En estos pacientes se recomienda la administración profiláctica de sulfato de atropina en las subsiguientes dosis de irinotecán.

Los pacientes con factores de riesgo para desarrollar enfermedad pulmonar intersticial deben ser controlados estrechamente para detectar síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con irinotecán.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Debido a una mayor frecuencia de la disminución de las funciones biológicas, especialmente las funciones hepáticas, en pacientes de edad avanzada, la dosis de irinotecán debe ser cuidadosamente seleccionada.

Pacientes con obstrucción intestinal no deben ser tratados con irinotecán hasta que se produzca una recuperación de la obstrucción intestinal.

En pacientes en edad fértil, deben tomarse medidas anticonceptivas durante el tratamiento y al menos tres meses después de su finalización.

8.2. Embarazo

El irinotecán es teratogénico en ratas y conejos, puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No existen estudios adecuados y bien controlados del irinotecán en mujeres embarazadas. Si el medicamento es utilizado o si la paciente se embaraza mientras lo esté recibiendo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. A las mujeres en edad fértil debe aconsejarseles evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con irinotecán.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En ratas la radioactividad apareció en la leche al cabo de 5 minutos de la administración intravenosa de irinotecán radiomarcado, y estuvo concentrada hasta 65 veces 4 horas después de la administración en relación con las concentraciones plasmáticas. Puesto que muchos medicamentos son excretados en la leche materna humana, y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, se recomienda la suspensión de la lactancia cuando se recibe terapia con irinotecán.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No hay datos del efecto de irinotecán sobre la fertilidad en humanos. Los efectos adversos de irinotecán sobre la fertilidad de la descendencia han sido documentados en animales.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de mareos o alteraciones visuales dentro de las 24 horas siguientes a la administración de irinotecán, siendo aconsejado no conducir vehículos ni manejar maquinaria si aparecen dichos síntomas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/u obstrucción intestinal.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Nivel de bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal.
Pacientes con insuficiencia grave de la médula ósea.
Pacientes con estado general de la OMS >2.
Uso concomitante con la Hierba de San Juan.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En los casos de sobredosis notificados, las reacciones adversas más significativas fueron la neutropenia y la diarrea grave. No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de irinotecán.

10.2. Tratamiento

Hospitalizar al paciente. Deberán proporcionarse los máximos cuidados de soporte para prevenir la deshidratación debida a la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenoso.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022

