

C_{max} y ABC del irinotecan 3 y 0,5 veces, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes que recibieron 125 mg/ m²). El irinotecan fue teratogénico en ratas en dosis superiores a 1,2 mg/kg/día (que en estudios diferentes produjeron valores de C_{max} y ABC aproximadamente 2/3 y 1/40, respectivamente, de los correspondiente valores en pacientes que recibieron 125 mg/m²) y en conejos con dosis de 6 mg/kg/día aproximadamente la mitad de la dosis humanas semanal recomendada en base a mg/m²). Los efectos teratogénicos incluyeron diversas anomalías externas, viscerales y óseas. El irinotecan administrado a las crías de ratas durante el periodo posterior a la organogénesis hasta el destete en dosis de 6 mg/kg/día provocó una disminución de la capacidad de aprendizaje y una pérdida de peso corporal en crías hembra.

Embarazo

Irinotecan es teratogénico en ratas y conejos.

El irinotecan puede causar daño fetal cuando se lo administra a la mujer embarazada. No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si la droga se utiliza durante el embarazo o la mujer se embaraza mientras está recibiendo la droga, se debe avisar a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto. Se debe comunicar a la mujer que evite el embarazo mientras esté en tratamiento con **Irinogen®**.

Lactancia

Luego de la administración intravenosa de irinotecan radiomarcado, se pudo medir radioactividad en la leche de la rata, dentro de los cinco minutos posteriores a la aplicación y tuvo una concentración hasta 65 veces mayor que la concentración plasmática a las cuatro horas. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por leche humana y por el potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se debe recomendar la suspensión de la lactancia mientras la madre este recibiendo tratamiento con **Irinogen®**.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas No se ha evaluado el efecto del irinotecan sobre la capacidad de conducir u operar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que sientan mareos o alteraciones visuales dentro de las 24 horas posteriores a la administración del irinotecan y que no conduzcan ni operen maquinas en caso de observar tales síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Se han recogido y analizado exhaustivamente los datos sobre reacciones adversas provenientes del programa de estudios clínicos sobre cáncer colorrectal metastásico recurrente o progresivo después del tratamiento basado en el 5-Fu (segunda línea), los cuales se presentan a continuación (población de pacientes descripta a continuación). Se espera que las reacciones adversas relacionadas con otras indicaciones sean similares a las observadas en el tratamiento del cáncer colorrectal en segunda línea.

Las reacciones adversas que se detallan en esta sección se refieren a irinotecan. No hay evidencia de que el perfil de seguridad de irinotecan sea influenciado por el cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales que han sido informadas son las que eran de esperar para el cetuximab (como erupción cutánea de tipo acneiforme).

La hipertensión grado 3 fue el principal riesgo significativo implicado por la adición de bevacizumab al bolo de irinotecan/5-Fu/ LV. 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 irinotecan/5-Fu/LV en bolo.

Las reacciones adversas de la droga reportadas en pacientes tratados con la combinación de irinotecan más capecitabina adicional a las vistas con monoterapia de capecitabina u observadas a una frecuencia grupal superior con la combinación comparados con la monoterapia de capecitabina incluye:

Muy común, todos los grados: trombosis /embolismo.

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

Común, grado 3 y 4: neutropenia febril.

Las reacciones adversas de droga grado 3 y 4 reportadas en pacientes tratados con irinotecan en combinación con capecitabina y bevacizumab adicionalmente a las observadas con la monoterapia de capecitabina o vistas a una frecuencia grupal superior con la combinación comparado con la monoterapia de capecitabina incluyen:

Común, grado 3 y 4: neutropenia, trombosis /embolismo, hipertensión e isquemia cardiaca/infarto.

Estudios clínicos con el régimen de 100 a 125 mg/m² semanales como agente único

Se evaluó el régimen semanal de irinotecan en tres estudios clínicos, 304 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, que recurrieron o progresaron después de la terapia con 5-Fu. En cinco casos (1,6%), los decesos fueron potencialmente relacionados a la droga. Estos pacientes presentaron una constelación de eventos médicos (mielospresión, sepsis neutropénica sin fiebre, obstrucción del intestino delgado, acumulación de líquido, estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea, y deshidratación), entre los cuales se incluyen los efectos conocidos del irinotecan. La neutropenia febril, definida, según la clasificación del NCI, como neutropenia grado 4 con fiebre grado 2 o mayor, se produjo en otros nueve pacientes. Estos pacientes se recuperaron con el cuidado adecuado.

Ochenta y un pacientes (26,6%) se internaron por reacciones adversas por hechos relacionados a la administración del irinotecan. Las causas principales de hospitalización relacionada a la droga fueron: diarrea con o sin náuseas y/o vómitos; neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y con o sin fiebre y náuseas y/o vómitos. Se hicieron ajustes en la dosis de irinotecan durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos posteriores, según la tolerancia individual. Las razones más comunes de reducción de dosis fueron: diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3%) interrumpieron el tratamiento con irinotecan por reacciones adversas.

Estudios clínicos con el régimen de 300 a 350 mg/m² una vez cada tres semanas como agente único

En dos estudios se administró irinotecan una vez cada 3 semanas a un total de 316 pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad había progresado después del tratamiento previo con 5-Fu. Tres (1%) muertes fueron potencialmente relacionadas con la terapia con irinotecan y fueron atribuidas a infecciones con neutropenia, diarrea grado 4 y astenia, respectivamente. Se registraron hospitalizaciones a causa de eventos adversos serios, relacionados o no con la administración de irinotecan, al menos una vez en el 60% de los pacientes que recibieron irinotecan y el 8% de los pacientes tratados con irinotecan discontinuó el tratamiento a causa de los eventos adversos.

En la siguiente tabla se detallan por órgano o sistema afectado y en orden descendiente de frecuencia los eventos adversos relacionados a la droga (grado 1 - 4 según la clasificación del NCI) a criterio del investigador que se informaron en más del 10% de los 304 pacientes que participaron en los tres estudios en los que se administró el régimen de dosis semanal.

EVENTOS ADVERSOS DE GRADO 1 A 4 SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL NCI RELACIONADOS CON LA DROGA QUE SE OBSERVARON EN MÁS DEL 10% DE LOS PACIENTES QUE PARTICIPARON EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea tardía, náuseas, vómitos, diarrea temprana, cólicos/dolores abdominales, anorexia, estomatitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, anemia, neutropenia
Trastornos generales y del lugar de aplicación	Astenia, fiebre
Trastornos metabólicos y nutricionales	Pérdida de peso, deshidratación
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia
Trastornos vasculares	Eventos tromboembólicos (incluyen angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia de las extremidades inferiores, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, trastornos vasculares periféricos, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastornos vasculares).

En las siguientes tablas se detallan los eventos adversos de grado 3 o 4 según la clasificación del NCI que se informaron en los estudios clínicos realizados con los regímenes de dosis semanales y una vez cada 3 semanas (N=620)

EVENTOS ADVERSOS DE GRADO 3 O 4 SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL NCI RELACIONADOS CON LA DROGA QUE SE OBSERVARON EN EL 1% AL 10% DE LOS PACIENTES QUE PARTICIPARON EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea tardía, náuseas, cólicos /dolores abdominales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, neutropenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia

EVENTOS ADVERSOS DE GRADO 3 O 4 SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL NCI RELACIONADOS CON LA DROGA QUE SE OBSERVARON EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea tardía, náuseas, cólicos /dolores abdominales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, neutropenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia

Infecciones e infestaciones	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, trombocitopenia
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea temprana, constipación, anorexia, mucositis
Trastornos generales y en el lugar de aplicación	Astenia, fiebre, dolor
Trastornos metabólicos y nutricionales	Deshidratación, hipovolemia
Trastornos hepatobiliares	Bilirrubinemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea
Laboratorio	Aumento de la creatinina

EVENTOS ADVERSOS DE GRADO 3 O 4 SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL NCI RELACIONADOS CON LA DROGA QUE SE OBSERVARON EN MENOS DEL 1% DE LOS PACIENTES QUE PARTICIPARON EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS	
Infecciones e infestaciones	Sepsis
Trastornos gastrointestinales	Trastornos rectales, moniliasis gastrointestinal
Trastornos generales y en el lugar de aplicación	Escalofríos, malestar general
Trastornos metabólicos y nutricionales	Pérdida de peso, hipocalcemia, hipomagnesemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, signos cutáneos
Trastornos del sistema nervioso	Anomalías en la marcha, confusión, cefaleas
Trastornos cardíacos	Hipotensión, síncope, trastornos cardiovasculares
Trastornos renales y urinarios	Infección en el tracto urinario
Trastornos reproductivos y mamarios	Dolor mamario
Laboratorio	Aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la gamma GT

Además se han informado los siguientes eventos relacionados a la droga en los estudios clínicos de irinotecan, pero no cumplen con los criterios antes definidos de >10% de eventos grados 1 - 4 del NCI relacionados a la droga o grado 3 o 4 relacionados a la droga: rinitis, hipersalivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, sofocos, bradicardia, mareos, extravasación, síndrome de lisis tumoral y ulceración colónica.

Vigilancia pos-comercialización

Trastornos cardíacos

Se han observado eventos isquémicos miocárdicos después del tratamiento con irinotecan, predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca o quimioterapia citotóxica previa.

Trastornos gastrointestinales

Se reportaron casos infrecuentes de obstrucción intestinal, ileo, 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, ileo o infección. También se han reportado casos de ileo 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 vómitos o de septicemia.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

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

Trastornos del sistema nervioso

Trastornos del hálito, generalmente de naturaleza transitoria, han sido reportados en pacientes tratados con irinotecan; en algunos casos, el evento fue atribuido al síndrome colinérgico observado durante o poco después de la infusión de irinotecan.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

La enfermedad pulmonar intersticial que se presenta como infiltrados pulmonares, no es común durante la terapia con irinotecan. Se han reportado efectos tempranos, tales como disnea. También se ha reportado hipo.

Investigaciones

Se han reportado casos raros de hiponatremia, principalmente relacionados con diarrea y vómitos. Muy raras veces se han reportado aumentos en los niveles séricos de transaminasas (o sea, AST y ALT), en ausencia de metastásis hepática progresiva. **Otras reacciones adversas (frecuencia desconocida)** Infecciones fúngicas (como neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, aspergilosis broncopulmonar y candidiasis sistémica). Infecciones virales (herpes zoster, influenza, reactivación de hepatitis B y colitis por citomegalovirus).

SOBREDOSIFICACIÓN

Durante ensayos en fase I, se administraron dosis únicas de 345 mg/m² de irinotecan a pacientes con diagnóstico de distintos tipos de cáncer. En otros ensayos esta dosis fue de 750 mg/m². Los eventos adversos reportados en estos pacientes fueron similares a aquellos que fueron reportados con las dosis y esquemas recomendados. Existen reportes de sobredosis con esquemas que fueron aproximadamente el doble de la dosis terapéutica que, en ocasiones, fue fatal. Las reacciones adversas más significativas fueron: neutropenia severa y diarrea severa. No se conoce un antídoto para la sobredosis con irinotecan. Se deben instituir los máximos cuidados de soporte para prevenir la deshidratación secundaria a la diarrea y para tratar las complicaciones infecciosas. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 5 ml para única dosis.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30 °C. Protejase de la luz.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

MANTÉNGASE ESTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

En Argentina: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 48500

Manufacturado por Laboratorio Kemex S.A., Nazarre 3446/54, C. A. de Buenos Aires, Argentina. **Acondicionado por Bioprofarma Bagó S.A.**, Terrada 1270, C1416ARD C. A. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Paraguay: Importado por Laboratorios Bagó del Paraguay S.A., Avda. Rica, Argentina esq. Mcal López, Edificio Torre de las Américas, Piso 10, Oficinas A y B. Tel: (+59521) 660 060 (RA). Reg.Q.F. Ma. Rutlila Vargas Reg. Prof.N°4.085. Distribuidor y Acondicionador Secundario: Intercom Farmacéutica del Paraguay S.A., Tte. Rómulo Ríos c/Perú. Dpto. N° 6, Gical. Tel: (+59521) 614 662/3. **Ecuador:** Producto de uso delicado. Administrar por prescripción y bajo estricta vigilancia médica. Contraindicado en el embarazo o cuando se supone su existencia. Importado y distribuido por Laboratorios Bagó del Ecuador S.A., Quito, Ecuador.

▲ Laboratorios Bagó S.A.

Código: 161-PR124-20

Fecha de última revisión: Diciembre 2020

Irinogen®

Irinotecan Clorhidrato 100 mg

Solución inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta médica

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Irinotecan clorhidrato (como trihidrato)	100 mg
Sorbitol	225 mg
Ácido láctico	4,5 mg
Agua para inyectables c.s.p.	5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

Código ATC: L01XX19

INDICACIONES

• **Irinogen®** está indicado para el tratamiento en primera línea en combinación con 5-Fluoruracilo (5-Fu) y leucovorina (LV), de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

• **Irinogen®** también está indicado, en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, cuya enfermedad recurrió o progresó luego de una terapia inicial con 5-Fu.

• **Irinogen®** en forma concurrente con cetuximab está indicado en el tratamiento del cáncer colorrectal (KRAS wild type), que expresa el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), en pacientes que no recibieron tratamiento previo para la enfermedad metastásica o en quienes progresaron luego de una terapia previa con irinotecan.

• **Irinogen®** en combinación con 5-Fu, ácido folínico y bevacizumab está indicado en el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

• **Irinogen®** en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab está indicado en la terapia en primera línea de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

El irinotecan es un derivado de la camptotecina, quien interactúa específicamente con la enzima topoisomerasa I, produciendo la torsión de la cadena del ADN, induciendo de esta manera la ruptura irreversible de las cadenas simples. El irinotecan y su metabolito activo, el SN-38, se unen al complejo topoisomerasa I-ADN y previenen la reunión de este con las cadenas. Las actuales investigaciones sugieren que la citotoxicidad del irinotecan se debe al daño sobre la doble cadena del ADN, situación que se produce durante la síntesis de ADN, cuando las enzimas involucradas en la replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN y el irinotecan o SN-38. Las células de los mamíferos no pueden reparar, en forma eficiente, estas rupturas en la doble cadena.

El irinotecan sirve como un precursor soluble en agua del metabolito lipofílico, SN-38. El metabolito SN-38 es, aproximadamente, 1000 veces más potente que el irinotecan como inhibidor de la topoisomerasa I purificada, a partir de líneas celulares de humanos y roedores. Estudios de la toxicidad *in vitro* muestran que la potencia del SN-38 relativa al irinotecan varía de 2 a 2000 veces más potente. Sin embargo, el área bajo la curva (ABC) del plasma para SN-38 es del 2 al 8% de irinotecan y SN-38 esta 95% unido a proteínas plasmáticas comparado con el 50% del irinotecan. Se desconoce la contribución precisa del SN-38 a la actividad del irinotecan.

Ambos, irinotecan y SN-38 existen en una forma activa, como lactona, y una forma inactiva, como anión hidroxácido. Existe un equilibrio pH-dependiente entre ambas formas, de manera tal que un pH ácido favorece la formación de la lactona, mientras que los pH más básicos promueven la formación de la forma aniónica.

La actividad antitumoral fue demostrada a dosis bien toleradas cuando se administró en roedores trasplantados con tumores malignos marcados. La actividad fue demostrada por inhibición del crecimiento, reducción o completa remisión del tumor. La actividad antitumoral fue observada en ratones con cáncer de origen roedor y xenoinjertos de carcinomas humanos de varios tipos histiológicos. El irinotecan demostró ser activo también en modelos de tumores resistentes a múltiples drogas, que respondieron pobremente a drogas usadas en la clínica cotidiana.

Farmacocinética

Absorción y distribución

Luego de la infusión intravenosa de irinotecan en humanos, la concentración plasmática disminuye de una manera exponencial, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación terminal del metabolito activo SN-38 es aproximadamente de 10. La vida media de las lactonas (formas activas), tanto del irinotecan como del SN-38 fueron similares a aquellas de irinotecan y SN-38 total, ya que la lactona y la forma hidroxácido están en equilibrio. Luego de la infusión de la dosis recomendada de irinotecan (50 a 350 mg/m²), el ABC de irinotecan aumenta en forma lineal con la dosis, mientras que el ABC del SN-38 aumenta en forma menos proporcional con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 se alcanzan generalmente dentro de una hora luego de finalizada la infusión de 90 minutos con irinotecan.

El irinotecan presenta una moderada unión a proteínas plasmáticas (entre 30% y 68%), mientras que el SN-38 tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (aproximadamente el 95%). La principal proteína a la cual se unen ambos, es la albúmina.

Metabolismo y eliminación

La conversión del irinotecan a su metabolito activo, SN-38, está mediada por la acción enzimática de carboxilesterasas, ocurriendo principalmente en el hígado. El SN-38 es conjugado a su metabolito glucurónido por medio de la enzima UDP-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), que es inactivo (SN-38G). El irinotecan, también puede someterse al metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4 para producir productos de oxidación inactivos farmacológicamente, uno de los cuales puede ser hidrolizado por la carboxilesterasa para liberar SN-38. La actividad de la UGT1A1 está disminuida en individuos con polimorfismos genéticos que resultan en una disminución de la actividad enzimática, como ser el polimorfismo UGT1A1*28. Aproximadamente el 10% de la población de Norteamérica es homocigota para el alelo UG-T1A1*28. En un estudio prospectivo, donde el irinotecan fue administrado como agente único (350 mg/m²), cada tres semanas, los pacientes que eran homocigotas para UGT1A1*28, tuvieron una mayor exposición al SN-38 con respecto a los pacientes con la variedad salvaje del alelo UGT1A1.

En ensayos clítoxicos *in vitro* el glucurónido de SN-38 tuvo entre 1/50 a 1/100 de la actividad del SN-38. No se conoce del todo la disposición del irinotecan en humanos. La excreción urinaria de irinotecan fue del 11 al 20%, la del SN-38 menor al 1% y la del glucurónido del SN-38 fue del 3%.

La excreción biliar y urinaria del irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y el glucurónido de SN-38) en un periodo de 48 horas luego de la administración de irinotecan, en dos pacientes, varió entre el 25% (100 mg/m²) y el 50% (300 mg/m²).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Geriatrica

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos en 183 pacientes en forma prospectiva, administrando irinotecan en un esquema semanal con el fin de investigar el efecto de la edad sobre la toxicidad del mismo. Los resultados de este ensayo indicaron que no hay diferencias significativas en la farmacocinética del irinotecan, el SN-38 y el glucurónido de SN-38 en pacientes menores de 65 años comparados con los pacientes con 65 años de edad o mayores. En otro estudio, con 162 pacientes, se observaron diferencias estadísticamente significativas (menos del 18%), en los parámetros farmacocinéticos del irinotecan en pacientes menores de 65 años comparados con pacientes con 65 años de edad o mayores. Aunque, la dosis normalizada del ABC0-24 para SN-38 en pacientes con 65 años de edad o más, fue un 11% mayor que en pacientes menores de 65 años, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Pediátrica

Se realizaron estudios clínicos para investigar los parámetros farmacocinéticos del irinotecan y sus metabolitos principales en Estados Unidos y Europa. En general, los resultados y las conclusiones generales acerca de la farmacocinética del irinotecan obtenidas en ambos estudios fueron comparables. Cualquier diferencia obtenida entre los estudios puede deberse a la diferencia en las dosis estudiadas (20 a 200 mg/m² y 200 a 720 mg/m², en los estudios de los EE UU y Europa, respectivamente) y la marcada variabilidad inter-paciente en los valores determinados para los parámetros farmacocinéticos del irinotecan y SN-38.

Sexo

Los parámetros farmacocinéticos de irinotecan no parecen ser influenciados por el sexo.

Raza

No fue evaluada la influencia de la raza en la farmacocinética del irinotecan.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento de irinotecan está disminuido en pacientes con distúnción hepática, mientras que la exposición del metabolito activo, SN-38 se encuentra aumentado en relación a la observada

en pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro de la función hepática, el que se cuantifica con el aumento en la bilirrubina total y las transaminasas.

Insuficiencia renal

No se evaluó la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del irinotecan.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Todas las dosis de **Irinogen®** se deben administrar en forma de infusión intravenosa, durante 90 minutos.

Terapia de combinación

Régimen de dosis

• **Irinogen®** en combinación con 5-Fu y LV.

En todos los regímenes, primero se aplica la dosis de **Irinogen®**, seguidamente de LV y posteriormente 5-Fu.

Irinogen® se usará en la forma recomendada. Dosis de comienzo menores pueden ser consideradas para irinotecan (por ej. 100 mg/m²) y 5-Fu (por ej. 400 mg/m²) en pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: 65 o más años, radioterapia previa extensa, estado de performance de 2 o niveles de bilirrubina aumentados. El tratamiento debería realizarse en ciclos de 6 semanas; 4 semanas de terapia y 2 semanas de descanso.

ESQUEMAS DE COMBINACIÓN DE DOSIS-AGENTE Y MODIFICACIONES DE LA DOSIS ^a				
Esquema 1 Ciclo de 6 semanas con 5-Fu/LV (el próximo ciclo comienza el día 43)	Irinogen® LV 5-Fu	125 mg/m² IV en 90 minutos, día 1, 8, 15 y 22 20 mg/m² IV en bolo, día 1, 8, 15 y 22 500 mg/m² IV en bolo, día 1, 8, 15 y 22 Dosis de inicio y modificación de la dosis ^b (mg/m²)		
		Dosis de inicio	Dosis - 1	Dosis - 2
	Irinogen® LV 5 - Fu	125 20 500	100 20 400	75 20 300
Esquema 2 Ciclo de 6 semanas con 5-Fu/LV en infusión (próximo ciclo comienza el día 43)	Irinogen® LV 5-Fu (bolo) 5-Fu (infusión) ^c	180 mg/m² IV en 90 minutos, día 1, 15 y 29 200 mg/m² IV en 2 horas, día 1, 2, 15, 16, 29 y 30 400 mg/m² IV en bolo; día 1, 2, 15, 16, 29 y 30 600 mg/m² IV en 22 horas; día 1,2, 15, 16, 29 y 30 Dosis de inicio y modificación de la dosis (mg/m²)		
		Dosis de inicio	Dosis - 1	Dosis - 2
	Irinogen® 5-Fu (bolo) 5-Fu (infusión) ^c	180 200 400 600	150 200 320 480	120 200 240 360

^a Pese a la disminución de la dosis a un nivel - 2 (20%) los pacientes pueden experimentar toxicidad. Si no presentan una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuar en forma indefinida, siempre que el paciente continúe experimentando algún beneficio clínico.

^b La infusión continua luego de la administración del bolo.

• **Irinogen®** en combinación con Cetuximab

La dosis de cetuximab a administrar dependerá de la situación del paciente y el criterio médico. Normalmente, se usa la misma dosis de irinotecan que se administró en los últimos ciclos del régimen anterior que contenía irinotecan.

El irinotecan no se debe administrar antes de pasada una hora de haber concluido la infusión de cetuximab

^a Criterios de toxicidad comunes del NCI (versión 1.0).

^b Relacionado con la dosis de inicio del ciclo anterior.

^c Previo al tratamiento.

^d Excluye: alopecia, anorexia y astenia.

Esquemas de dosis, como monoterapia

Irinogen[®] debe administrarse por vía intravenosa en una infusión de 90 minutos, tanto para los esquemas de aplicación cada 3 semanas, como para los esquemas semanales. Los regímenes de dosis se indican más abajo.

La disminución en la dosis inicial por un nivel de dosis de **Irinogen[®]** se consideraría en pacientes que presenten cualquiera de las siguientes condiciones: edad igual o mayor a 65 años, radioterapia pélvica /abdominal previa, estado de performance de 2 o aumento en los niveles de bilirrubina. Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos. La administración profiláctica o terapéutica de atropina debería ser considerada en pacientes que experimenten síntomas colinérgicos.

Pacientes con deterioro de la función hepática

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

DOSIS DE INICIO EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA. RÉGIMEN SEMANAL DE AGENTE ÚNICO		
Concentración sérica de bilirrubina total	Concentración sérica de ALAT/ASAT	Dosis de inicio, mg/m ²
1,5 - 3,0 x LSN	≤5,0 x LSN	60
3,1 - 5,0 x LSN	≤5,0 x LSN	60
<1,5 x LSN	5,1 - 20 x LSN	60
1,5 - 5,0 x LSN	5,1 - 20 x LSN	40

DOSIS DE INICIO EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA. RÉGIMEN CADA TRES SEMANAS	
Concentración sérica de bilirrubina total	Dosis de inicio, mg/m ²
1,5 - 3,0 x LSN	200
>3,0 x LSN	No recomendada a

^a la seguridad y farmacocinética del irinotecan administrado cada 3 semanas no han sido definidas en pacientes con bilirrubina >3 x límite superior de la normalidad (LSN) y este esquema no puede ser recomendado en estos pacientes.

Modificaciones de las dosis

Se controlará cuidadosamente a los pacientes para determinar la toxicidad, modificándose las dosis de **Irinogen[®]** según corresponda, de modo de adaptarlas a la tolerancia individual al tratamiento. En base a los niveles de dosis recomendados en la tabla de regímenes de monoterapia y modificaciones de la dosis, las dosis posteriores serán ajustadas como lo sugiere la tabla de modificaciones recomendadas de las dosis para los regímenes de monoterapia.

Todas las modificaciones de las dosis se basarán en la peor toxicidad precedente.

No se dará comienzo a un nuevo ciclo de terapia hasta que la toxicidad se haya recuperado a NCI grado 2 o menos. El tratamiento se demoraría de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación del paciente de la toxicidad relacionada al tratamiento. Si el paciente no se recupera, se debería considerar la discontinuación de esta terapia. Siempre que no se desarrolle una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales de **Irinogen[®]** podría continuarse indefinidamente, en la medida que los pacientes sigan beneficiándose desde el punto de vista clínico.

RÉGIMENES DE MONOTERAPIA Y MODIFICACIONES DE LA DOSIS			
Esquema semanal ^a	125 mg/m ² IV durante 90 minutos, día 1, 8, 15, 22 con dos semanas de descanso		
	Dosis de inicio y modificaciones de la dosis ^c (mg/m ²)		
	Dosis de inicio	Dosis - 1	Dosis - 2
	125	100	75
Esquema cada tres semanas ^b	350 mg/m ² durante 90 minutos cada 3 semanas ^c		
	Dosis de inicio y modificaciones de la dosis (mg/m ²)		
	Dosis de inicio	Dosis - 1	Dosis - 2
	350	300	250

^a Las dosis siguientes pueden ajustarse entre 150 mg/m² y 50 mg/m² con disminuciones de 25 a 50 mg/m², teniendo en cuenta la tolerancia del paciente.

^b Las dosis siguientes pueden ajustarse hasta 200 mg/m² en disminuciones de 50 mg/m², teniendo en cuenta la tolerancia del paciente.

^c De no producirse toxicidad intolerable, los ciclos adicionales de terapia podrán continuarse en forma indefinida, mientras que el paciente experimente un beneficio clínico.

MODIFICACIONES RECOMENDADAS DE LAS DOSIS PARA LOS RÉGIMENES DE MONOTERAPIA				
No debe comenzarse un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de granulocitos se recupere a valores ≥1500/mm ³ , el recuento de plaquetas sea ≥100.000/mm ³ , y la diarrea relacionada con la terapia este completamente resuelta. La terapia debería retrasarse entre 1 y 2 semanas para permitir la completa recuperación de las toxicidades relacionadas con la terapia. Si el paciente no se recupera luego de dos semanas, se debería considerar la discontinuación del tratamiento con Irinogen[®] .				
Peor toxicidad Grados NCI ^a	Durante el ciclo de tratamiento		Al comienzo del próximo ciclo de tratamiento (luego de una adecuada recuperación), comparado con la dosis de comienzo del ciclo previo ^c	
	Semanal	Semanal	Cada tres semanas	
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis		↑ 25 mg/m ² hasta una máxima dosis de 150 mg/m ²	Mantener el nivel de dosis
Neutropenia				
1 (1500 a 1999/mm ³)	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis		Mantener el nivel de dosis
2 (1000 a 1499/mm ³)	↓ 25 mg/m ²	Mantener el nivel de dosis		Mantener el nivel de dosis
3 (500 a 999/mm ³)	Omitir la dosis hasta la resolución a s grado 2, entonces ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²		↓ 50 mg/m ²
4 (< 500/mm ³)	Omitir la dosis hasta la resolución a s grado 2, entonces ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²		↓ 50 mg/m ²
Neutropenia febril	Omitir la dosis hasta la resolución, entonces ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²		↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades hematológicas	La modificación de la dosis por leucopenia, trombocitopenia y anemia durante el ciclo de la terapia o antes del comienzo del subsiguiente ciclo de terapia se basa en los criterios de toxicidad del NCI y son las mismas recomendaciones que se toman en cuenta para la neutropenia.			
Diarrea				
1 (2/3 deposiciones/día > pre tto)	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis		Mantener el nivel de dosis
2 (4/6 deposiciones/día > pre tto)	↓ 25 mg/m ²	Mantener el nivel de dosis		Mantener el nivel de dosis
3 (7/9 deposiciones/día > pre tto)	Omitir la dosis hasta la resolución a s grado 2, entonces ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²		↓ 50 mg/m ²
4 (>10 deposiciones/día > pre tto)	Omitir la dosis hasta la resolución a s grado 2, entonces ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²		↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades no hematológicas^d				
1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis		Mantener el nivel de dosis
2	↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²		↓ 50 mg/m ²
3	Omitir la dosis hasta la resolución hasta <2, entonces ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²		↓ 50 mg/m ²
4	Omitir la dosis hasta la resolución hasta <2, entonces ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²		↓ 50 mg/m ²

^a Todas las modificaciones de la dosis se basan en la peor toxicidad anterior.

^b Instituto Nacional del Cáncer. Criterios de toxicidad comunes.

^c Previo al tratamiento.

^d Excluidas alopecia, anorexia y astenia.

Dosis en pacientes con disminución de la actividad de la UGT1A1

Se debe considerar por lo menos la disminución de un nivel de la dosis inicial en aquellos pacientes que presenten el alelo UGT1A1*28 homocigota, cuando se administre irinotecan como monodroga o en esquemas de combinación. Sin embargo, no se conoce la disminución de la dosis precisa y las subsiguientes modificaciones en la dosis deben considerarse sobre la base de la tolerancia individual de cada paciente a la terapia.

Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro de la función hepática

Ver plan de dosis con agente único.

Pacientes con deterioro de la función renal

No se han realizado estudios en esta población. Por lo tanto, se deberá tener precaución en los pacientes con deterioro de la función renal. El uso de irinotecan no está recomendado en pacientes en diálisis.

Precauciones en la preparación y administración

Como ocurre con otras drogas oncológicas, se debe tener cuidado en el manejo y preparación de las soluciones para la infusión de **Irinogen[®]**.

Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de **Irinogen[®]** entra en contacto con la piel, se debe lavar inmediatamente el área con abundante agua y jabón. Si **Irinogen[®]** entra en contacto con las membranas mucosas, se debe lavar con abundante cantidad de agua.

Preparación de la solución para infusión

Se debe revisar el contenido del frasco para detectar la presencia de partículas y repetir esta observación cuando el producto se extraiga del frasco hacia la jeringa.

La solución inyectable de **Irinogen[®]** 20 mg/ml, se debe utilizar solo una vez y cualquier porción no utilizada debe descartarse.

La solución inyectable de **Irinogen[®]** debe ser diluida antes de la infusión, preferentemente en una solución de Dextrosa inyectable al 5 %, o en una solución al 0,9% de cloruro de sodio inyectable, para obtener una concentración final entre 0,12 a 2,8 mg/ml. La solución es química y físicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente (25 °C aproximadamente) y con luz fluorescente. Las soluciones diluidas en dextrosa 5%, almacenadas en condiciones de refrigeración (2 °C a 8 °C) y protegidas de la luz, son física y químicamente estables durante 48 horas. No se recomienda refrigerar soluciones preparadas en cloruro de sodio 0,9% inyectable debido a reportes esporádicos y de baja incidencia de aparición de partículas visibles. Se debe evitar que el **Irinogen[®]** y sus mezclas se congelen, ya que esto puede favorecer la precipitación de la droga. La dilución debe realizarse bajo estrictas condiciones de asepsia (por ejemplo, cámara de flujo laminar). Para preservar las mezclas de **Irinogen[®]** que fueron diluidas, de una posible contaminación bacteriana, se recomienda su utilización dentro de las 6 horas de preparadas cuando se conservan a temperatura ambiente.

No se deben agregar otras drogas a la infusión. Las drogas para administración parenteral deben ser inspeccionadas en forma visual para observar la presencia de partículas o decoloración, antes de su administración, siempre y cuando lo permita la solución y el recipiente.

CONTRAINDICACIONES

Irinogen[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS

Generales

Irinotecan no debe utilizarse en combinación con el esquema de la “Clínica Mayo” de 5-Fu/LV (administración durante 4 a 5 días consecutivos cada 4 semanas), ya que se reportó un aumento en la toxicidad, incluso muertes por toxicidad.

Administración

El irinotecan debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos contra el cáncer. Solo es posible resolver rápidamente las complicaciones cuando existen medios adecuados de diagnóstico y tratamiento. El irinotecan solo debe prescribirse en los siguientes casos una vez que se hayan ponderado los beneficios esperados en función de los posibles riesgos terapéuticos:

● En pacientes con un factor de riesgo, especialmente en aquellos con un estado general de la OMS-2.

● En los pocos casos aislados en que se considera que es improbable que el paciente cumpla con las recomendaciones en materia de manejo de los eventos adversos (necesidad de tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado combinado con un consumo elevado de líquidos en el momento de la aparición de la diarrea). Se recomienda una estricta supervisión hospitalaria de dichos pacientes.

Síntomas colinérgicos

Los pacientes pueden tener síntomas de rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, ruborización (vasodilatación), bradicardia e hiperperistaltismo intestinal capaz de causar cólicos abdominales y diarrea temprana (es decir, diarrea que generalmente se produce durante o dentro de las 8 horas posteriores a la administración del irinotecan). Estos síntomas pueden observarse durante o poco después de la infusión de irinotecan, se consideran relacionados con la actividad anticolinesterasa del compuesto madre del irinotecan y es de esperar que ocurran más frecuentemente con las dosis más elevadas de irinotecan. Debe considerarse la administración terapéutica o profiláctica de 0,25 a 1 mg de atropina por vía IV o subcutánea (SC) (a menos que este clínicamente contraindicada) en los pacientes que experimentan síntomas colinérgicos.

Extravasación

Si bien el irinotecan no es un vesicante conocido, se debe tener precaución a fin de evitar la extravasación y se debe controlar el sitio de aplicación para detectar signos de inflamación. En caso de extravasación, se recomienda enjuagar la zona y aplicar hielo.

Hepáticas

En estudios clínicos se observaron anomalidades de las enzimas hepáticas grado 3 o 4 de los criterios de toxicidad comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) 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 irinotecan.

Hematológicas

Comúnmente el irinotecan causa neutropenia, leucopenia y anemia, algunas de las cuales pueden ser severas y por ello no se debe usar en pacientes con insuficiencia severa de la médula ósea. La trombocitopenia sería es poco común. En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 del NCI fue significativamente mayor en los pacientes que habían recibido previamente irradiación pélvica /abdominal, que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1,0 mg/dl o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 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.

La neutropenia febril (neutropenia grado 4 del NCI) concurrente con fiebre grado ≥2, ocurrió en menos del 10% de los pacientes en los estudios clínicos, sin embargo hubo reportes de muertes debidas a neutropenia severa seguida de sepsis en pacientes tratados con irinotecan. Las complicaciones neuropsíquicas deben ser manejadas rápidamente con soporte antibiótico. La terapia con **Irinogen[®]** debe ser temporalmente discontinuada si ocurre neutropenia febril o si el recuento absoluto de neutrófilos cae por debajo de 1000/mm³. La dosis de **Irinogen[®]** debe ser reducida si ocurre neutropenia clínicamente significativa.

Diarrea

El irinotecan puede inducir formas de diarrea temprana o tardía, que se producirán por diferentes mecanismos. La diarrea temprana (inicial) que ocurre dentro o durante las 8 horas de administrado el irinotecan es de naturaleza colinérgica. Puede ser severa pero por lo general es pasajera. Puede estar acompañada de síntomas como rinitis, aumento de la salivación, miosis, lacrimación, diaforesis, *flushing* e hiperperistalsis intestinal que puede causar calambres abdominales. La diarrea precoz y otros síntomas colinérgicos pueden ser prevenidos o disminuidos con la administración de atropina. La diarrea tardía ocurre generalmente luego de más de 8 horas de la última administración de irinotecan y puede ser prolongada, puede llevar a deshidratación, desbalance electrolítico o sepsis y puede amenazar la vida.

La diarrea tardía ocurre generalmente luego de más de 8 horas de la última administración de irinotecan y puede ser prolongada, puede llevar a deshidratación, desbalance electrolítico o sepsis y puede amenazar la vida. En los estudios clínicos probando el cronograma de dosis cada 3 semanas, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días después de la infusión de irinotecan. En los estudios clínicos evaluando el cronograma de dosis semanal, la mediana de tiempo de inicio de diarrea tardía fue de 11 días después de la administración de irinotecan. Para los pacientes que inician tratamiento en la 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 en 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 de 7 días. Los resultados de un estudio prospectivo con régimen de dosificación semanal no demostraron ninguna diferencia en el índice de inicio de diarrea tardía para los pacientes ≥65 años de edad y en pacientes <65 años de edad. Sin embargo, los pacientes con ≥65 años de edad deben ser monitoreados con cuidado por un mayor riesgo de diarrea inicial observada en esta población. Se ha observado ulceración colónica, en ocasiones con sangrado, en asociación con la diarrea inducida por irinotecan. La diarrea tardía debe ser tratada rápidamente con loperamida al primer episodio de heces sueltas o poco formadas o el inicio de movimientos del intestino más frecuentes que los esperados normalmente para el paciente. El régimen de dosis recomendado para loperamida es 4 mg en el primer inicio de la diarrea tardía y después 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente esté sin diarrea por al menos 12 horas. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. No se recomienda la loperamida por más de 48 horas consecutivas en estas dosis, por el riesgo de ileo paralítico, ni en menos de 12 horas. No se recomienda la medicación previa con loperamida.

Los pacientes con diarrea deben ser cuidadosamente monitoreados, recibir líquidos y sustitución de electrolitos si se diagnostica deshidratación y deben recibir además antibióticos si presentan letargo, fiebre o neutropenia severa.

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

- Diarrea asociada a fiebre,
- Diarrea grave (que requiera hidratación intravenosa),
- Pacientes con vómitos asociados con diarrea tardía,
- Diarrea que persista durante más de 48 horas después del inicio del tratamiento con loperamida en altas dosis.

Luego del primer tratamiento, los ciclos posteriores deben ser retrasados hasta que el paciente recupere la función colónica previa al tratamiento y permanezca por lo menos 24 horas sin la necesidad de medicación antidiarreica. De ocurrir una diarrea tardía toxicidad grado 2, 3 o 4, las subsiguientes dosis de **Irinogen[®]** deben disminuir.

Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/o obstrucción intestinal

No se deberá tratar a los pacientes con irinotecan hasta tanto se resuelva la obstrucción intestinal.

Náuseas y vómitos

El irinotecan es emetogénico. Las náuseas y los vómitos pueden ser graves y generalmente se producen durante o poco tiempo después de la infusión de irinotecan. Se recomienda que los pacientes reciban agentes antieméticos como medicación previa. Los agentes antieméticos deben administrarse en el día del tratamiento, comenzando como mínimo 30 minutos antes de la administración de irinotecan. Los médicos también deben considerar la posibilidad de indicarle a sus pacientes un régimen antiemético que puedan usar posteriormente en función de las necesidades. Los pacientes con vómitos asociados con diarrea tardía deben ser hospitalizados lo antes posible para recibir tratamiento.

Mielosupresión

Se han reportado muertes en pacientes con neutropenia severa tratados con irinotecan producidas por sepsis por lo cual no debe administrarse a pacientes con mielosupresión grave. La neutropenia debe ser tratada rápidamente con soporte antibiótico. El tratamiento con **Irinogen[®]** debe ser temporalmente suspendido, si durante el ciclo de terapia el recuento de neutrófilos es <1000/mm³ o si el paciente presenta neutropenia febril. Luego de la recuperación de los valores de neutrófilos por encima de 1000/mm³, los subsiguientes cursos de irinotecan, deberán ser disminuidos en su dosis, dependiendo del valor de neutropenia observado.

Pacientes con disminución de la actividad de UGT1A1

Los individuos homocigotas para el alelo UGT1A1*28 (genotipo UGT1A1 7/7) tienen un alto riesgo de neutropenia luego del inicio del tratamiento con irinotecan.

En un estudio de 66 pacientes que recibieron irinotecan, como único agente, (350 mg/m² cada tres semanas), la incidencia de neutropenia grado 4 en pacientes homocigotas para el alelo UGT1A1*28 fue del 50%, y en pacientes heterocigotos para este alelo (UGT1A1 genotipo 6/7), la incidencia fue del 12,5%. No se reportó neutropenia grado 4 en pacientes homocigotos con el alelo de tipo salvaje (genotipo UGT1A1 genotipo 6/6).

En un estudio prospectivo (n=250) donde se investigó el rol del polimorfismo del UGT1A1*28 en el desarrollo de la toxicidad en pacientes tratados con irinotecan (180 mg/m²) en combinación con 5-Fu (infusión) /LV, la incidencia de neutropenia grado 4 en pacientes homocigotas para el alelo UGT1A1*28 fue del 4,5% y en pacientes heterocigotas para este alelo fue del 5,3%. Se observó neutropenia de grado 4 en el 1,8% de los pacientes homocigotos para el alelo de tipo salvaje. En otro estudio, en donde 109 pacientes fueron tratados con irinotecan (100 - 125 mg/m²) en combinación con un bolo de 5-Fu/LV, la incidencia de neutropenia grado 4 en pacientes homocigotas para el alelo UGT1A1*28 fue del 18,2%, y en pacientes heterocigotos para este alelo, la incidencia fue del 11,1%. Se reportó una incidencia de neutropenia grado 4 en el 6,8% de los pacientes homocigotos para el alelo salvaje.

Cuando el irinotecan se administra con otros agentes o como agente único, se debe considerar una disminución de al menos un nivel en la dosis de irinotecan, en pacientes donde se conoce que son homocigotas para el alelo UGT1A1*28. Sin embargo, la reducción de la dosis precisa no se conoce y las subsiguientes modificaciones en las dosis deben considerarse basándose en la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

Hipersensibilización

Se han observado reacciones de hipersensibilización, entre las que se incluyen reacciones analéfticas o anafilactoides severas.

Efectos inmunodepresores /aumento de la susceptibilidad a infecciones

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

Enfermedad inflamatoria crónica intestinal y/u obstrucción intestinal

Los pacientes no deben ser tratados con **Irinogen[®]** hasta la resolución de la obstrucción intestinal.

Deterioro de la función renal/insuficiencia renal

Se han informado casos de aumento en los niveles de creatinina o urea sérica. Se han identificado casos de deterioro de la función renal y de insuficiencia renal aguda, generalmente en pacientes que tuvieron agotamiento del volumen a causa de infección, náuseas, vómitos y/o diarrea grave.

Asimismo, se han informado raros casos de disfunción renal debido a síndrome de lisis tumoral.

Neurológicos

Se han observado casos de mareos, que en algunos casos pueden ser una evidencia sintomática de la hipotensión ortostática en pacientes deshidratados.

PRECAUCIONES

Generales

Cuidados en el sitio de inyección intravenosa

Irinogen[®] debe administrarse por infusión intravenosa. Se deben extremar los cuidados para evitar la extravasación y se debe monitorear el sitio de inyección para detectar posibles signos de inflamación. De ocurrir extravasación, se recomienda lavar el sitio con abundante agua estéril y aplicar hielo.

Premedicación con antieméticos

Irinotecan es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con antieméticos. En los estudios iniciales, la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona en forma concurrente con un bloqueante de la 5 - HT3 (por ejemplo ondansetrón o granisetron).

Los agentes antieméticos deben ser aplicados el día del tratamiento, por lo menos 30 minutos antes de la administración de **Irinogen[®]**. Los médicos también considerarán dispensar a los pacientes un régimen antiemético para un uso posterior si es necesario.

Tratamiento de los síntomas colinérgicos

La administración profiláctica y terapéutica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea debe ser considerada (a menos que este contraindicada) en pacientes con rinitis, aumento en la salivación, miosis, lacrimación, diaforesis, *flushing*, calambres abdominales o diarrea (que ocurre durante o poco tiempo después de la infusión con irinotecan). Se espera que estos síntomas ocurran en forma más frecuente con dosis mayores de irinotecan.

Aparato respiratorio

Se han observado casos de disnea grado 3 o 4 según la clasificación del NCI. Se desconoce en qué grado pueden haber contribuido a la disnea el compromiso pulmonar malignos u otras neopatasias preexistentes. En los primeros estudios japoneses se observó un pequeño porcentaje de pacientes con síndrome pulmonar potencialmente fatal caracterizado por la presencia de disnea, fiebre y un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax. Fue difícil evaluar el aporte del irinotecan a estos eventos preliminares ya que estos pacientes también tenían tumores pulmonares y algunos tenían neopatasias no malignas preexistentes.

La enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta en forma de infiltrados pulmonares, es rara durante el tratamiento con irinotecan.

La neumpatía intersticial puede ser fatal. Los factores de riesgo posiblemente relacionados con el desarrollo de la neumpatía intersticial son neumpatía preexistente, uso de fármacos neuromotóxicos, radioterapia y factores estimulantes de colonias. Los pacientes que presentan factores de riesgo deben ser monitoreados exhaustivamente para detectar posibles síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con irinotecan.

Otras

Como este producto contiene sorbitol, no es apto para pacientes con intolerancia hereditaria a la fructuosa.

Poblaciones especiales

Pacientes con riesgo particular

Los médicos extremarán las precauciones al controlar los efectos del **Irinogen[®]** en pacientes ancianos (mayores de 65 años) y en los que hubieran recibido antes irradiación pélvica abdominal.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con hiperbilirrubinemia el aclaramiento de irinotecan está disminuido y por lo tanto, el riesgo de toxicidad hematológica se encuentra aumentado. El uso de **Irinogen[®]** en pacientes con una concentración sérica de bilirrubina >3,0 x el límite superior de la normalidad (LSN) administrado como agente único, en el régimen una vez cada 3 semanas no ha sido establecido.