

# EFIXANO 100 IRINOTECAN CLORHIDRATO 100 mg/5 ml

## EFIXANO 40 IRINOTECAN CLORHIDRATO 40 mg/2 ml

Industria Argentina - Venta bajo receta activada

### USO INTRAVENOSO EXCLUSIVO

#### Composición:

Cada ml de solución contiene:  
Irinotecán clorhidrato trihidrato  
equivalente a Irinotecán clorhidrato 20 mg  
Sorbitol 45 mg  
Ácido láctico 0,9 mg  
Agua para inyección c.s.

#### Indicaciones:

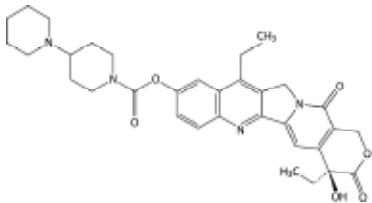
Irinotecán 20 mg/ml está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, cuya enfermedad ha recurrido o progresado luego del uso del 5-Fluoruracilo.

**Acción terapéutica:** agente antineoplásico.

#### Propiedades farmacológicas:

Irinotecán es un derivado de la camptotecina y pertenece a una nueva clase de agentes citotóxicos con un único mecanismo de acción. Actúan específicamente sobre la topoisomerasa I.

Es un derivado semisintético extraído de plantas como la Camptotheca acuminata. El nombre químico es (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidino-piperidino)carboniloxil]-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)diona



El clorhidrato trihidrato, cuya fórmula estructural es la siguiente:

El mecanismo de acción está mediado por la inhibición de la topoisomerasa I cuya función es disminuir la tensión torsional en el ADN induciendo rupturas en los filamentos simples en el momento de la replicación y transcripción. La actividad citotóxica del Irinotecán es debida al daño causado durante la síntesis en el doble filamento de ADN, en el momento en que las enzimas de copiado interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, ADN e Irinotecán o SN-38. Las células de los mamíferos son incapaces de reparar eficientemente esa ruptura de la doble cadena.

El Irinotecán sirve como precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38. Este metabolito es unas mil veces más potente que el Irinotecán como inhibidor de la topoisomerasa I purificada a partir de líneas celulares tumorales de humanos y roedores.

Ambos existen en una forma de "lactona" y una forma inactiva como "hidroxiácido". Un equilibrio pH-dependiente existe entre las dos formas, tal que el medio ácido promueve la formación de lactonas y el medio alcalino tiende a la formación del hidroxiácido aniónico.

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. Esta actividad fue observada en ratones con cáncer de origen roedor y en xenoinjertos de carcinomas humanos de varios tipos histológicos. Irinotecán demostró ser activo también en modelos de tumores resistentes a múltiples drogas, que respondieron pobremente a drogas usadas en la clínica cotidiana.

#### Farmacocinética:

Después de la infusión intravenosa de Irinotecán, la concentración plasmática en humanos declina exponencialmente con una vida media promedio de eliminación de 6 horas. La vida media promedio de eliminación del metabolito activo SN-38 es aproximadamente de 10 horas. La vida media de la forma lactona del Irinotecán y SN-38 es similares a la forma hidro-

xiácido, ya que ambas formas están en equilibrio.

Sobre el rango de dosis de 50 a 350 mg/m<sup>2</sup>, la AUC de Irinotecán aumenta en forma lineal con las dosis; la AUC de SN-38 aumenta menos proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 se alcanzan por lo general luego de la hora después de finalizada la infusión de 90 minutos de Irinotecán. El Irinotecán muestra una moderada unión con proteínas plasmáticas (30 a 68 %) mientras que el SN-38 se une mucho más a las proteínas del plasma (95%). La proteína a la cual se unen principalmente el Irinotecán y el SN-38 es la albúmina.

Metabolismo y excreción: la conversión metabólica de SN-38 está mediada por la enzima carboxilesterasa y se produce básicamente en el hígado. El SN-38 atraviesa por una conjugación para formar el glucorónido correspondiente. El SN-38 glucoronato tiene 1/50 a 1/100 de la actividad del SN-38 en ensayos de citotoxicidad utilizando dos líneas de células "in vitro". La disposición del Irinotecán no ha sido suficientemente aclarada en humanos. La excreción urinaria del Irinotecán es del 11 al 20 %, del SN-38 es menor del 1 % y del SN-38 glucorónido, 3 %. La excreción biliar y urinaria acumulativa de Irinotecán y metabolitos en un período de 48 horas después de la administración de Irinotecán en dos pacientes osciló desde aproximadamente un 25 % (100 mg/m<sup>2</sup>) a un 50 % (300 mg/m<sup>2</sup>).

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Geriátrica: la vida media terminal promedio fue de 6 horas para el Irinotecán, en pacientes de 65 años o más y de 5,5 horas en pacientes de menos de 65 años. La AUC<sub>0-24</sub> normalizada por la dosis para SN-38 en pacientes de 65 años como mínimo fue 11 % mayor que en pacientes menores de 65 años. No se recomiendan cambios en la dosis y en la administración para pacientes geriátricos.

Pediátrica: no se ha estudiado la farmacocinética de Irinotecán en la población geriátrica.

Sexo: la farmacocinética del Irinotecán no estaría influida por el sexo.

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

Insuficiencia hepática: la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del Irinotecán y sus metabolitos no ha sido formalmente estudiada. Entre los pacientes con compromiso tumoral hepático conocido (una mayoría de pacientes), los valores AUC del Irinotecán y SN-38 fueron algo mayores que los valores obtenidos en pacientes sin metástasis hepática. En pacientes con metástasis de hígado sin función hepática disminuida no se recomiendan cambios en la dosis y administración.

Insuficiencia renal: la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del Irinotecán y sus metabolitos no ha sido evaluada.

Parámetros farmacocinéticos de Irinotecán y SN-38 en pacientes con Carcinoma Metastásico de Colon y Recto (Media +/- SD)

Irinotecán		t1/2		V.área		CL		SN-38	
C.max (ng/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng.hr/ml)	(hr)	(L/m <sup>2</sup> )	CL (L/hr/m <sup>2</sup> )	C.max (ng/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng.hr/ml)	t1/2 (hr)		
1660	10200	5,8	110	13,3	26,3	229	10,4		
+/- 797	+/- 3270	+/- 0,7	+/- 48,5	+/- 6,01	+/- 11,9	+/- 108	+/- 3,1		

Dosis (mg/m<sup>2</sup>)

125

N=64

C.max: Concentración máxima en plasma.

AUC<sub>0-24</sub>: Área bajo la curva de concentración en plasma, desde tiempo 0 a 24 horas, después del final de la infusión de 90 minutos.

t1/2: Vida media de eliminación terminal.

V.área: Volumen de distribución de la fase final de eliminación.

CL: Depuración sistémica.

Interacciones droga a droga: las posibles interacciones de Irinotecán con otras medicaciones administradas simultáneamente, no ha sido formalmente estudiada.

#### Contraindicaciones:

Irinotecán está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.

#### Advertencias:

**Diarrea:** Irinotecán inyectable puede inducir formas iniciales o tardías de diarrea que se producirán por diferentes mecanismos. La diarrea inicial se produce dentro o durante las 24 horas de administrado el Irinotecán y es del tipo colinérgico. Puede ser severa pero por lo general es pasajera. Puede estar precedida por quejas de diaforesis y calambres abdominales; se alivia con la administración de Atropina (Ver precauciones. General, para las dosis recomendadas de Atropina).

La diarrea tardía se produce con posterioridad a las 24 horas de administrado Irinotecán, puede ser prolongada y conducir a deshidratación, desequilibrio electrolítico y llegando a poner en riesgo la vida del paciente. Debe ser tratada inmediatamente con Loperamida (Ver precauciones e información a los pacientes, para dosis recomendadas de Loperamida).

Los pacientes con diarrea severa deben ser cuidadosamente controlados y recibir líquidos y sustitución de electrolitos, si se deshidratan. La diarrea grado 3 es definida por el National Cancer Institute (NCI) de los E.E.U.U., como un incre-

mento de 7 a 9 deposiciones diarias o como incontinencia, o calambres severos; y la de grado 4 según el NCI se define como un aumento mayor o igual a 10 deposiciones diarias, deposición groseramente sanguinolenta, o necesidad de un apoyo parenteral. Si se produce una diarrea tardía de grado 3 ó 4 deberá demorarse la administración de Irinotecán hasta que el paciente se recupere y las dosis posteriores deben disminuirse (Ver Dosis y Administración).

**Mielosupresión:** en pacientes tratados con Irinotecán se informaron casos de muerte producida por sepsis luego del tratamiento. La terapia con Irinotecán debe interrumpirse si se produce fiebre neutropénica o si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 500/mm<sup>3</sup>. La dosis de Irinotecán debe ser reducida si el recuento de glóbulos blancos sufre una disminución clínicamente importante (<2000/mm<sup>3</sup>); recuento de neutrófilos (<1000/mm<sup>3</sup>); hemoglobina (<8g/dl) o recuento de plaquetas (<100.000/mm<sup>3</sup>) (Ver Dosis y Administración).

**Embarazo:** Irinotecán puede causar daño fetal cuando se lo administra a una embarazada. La radiactividad del 14-C-Irinotecán atraviesa la placenta de ratas cuando se lo administra intravenosamente y ha demostrado ser teratogénico en ratas y conejos a las dosis de 6 mg/kg/día. No se han efectuado adecuados estudios en mujeres embarazadas. Si la droga debe ser usada durante el embarazo, o si la paciente se embaraza durante el tratamiento la misma debe ser alertada sobre los posibles riesgos sobre el feto. Las mujeres en período de fertilidad deben ser advertidas sobre la necesidad de evitar el embarazo al inicio del tratamiento con Irinotecán.

#### Precauciones

##### General

**Cuidados en el sitio de inyección:** Irinotecán se administra por infusión intravenosa. Se evitará la extravasación y el sitio de la inyección deberá ser observado para detectar posibles signos de inflamación. Si se produjera una extravasación, se deberá enjuagar el sitio con agua estéril y se recomienda colocar hielo.

**Medicación previa con antieméticos:** Irinotecán es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. En los estudios clínicos la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona administrada junto con otro tipo de agente antiemético, por ejemplo el bloqueante 5-HT<sub>3</sub> (ondansetron o granisetron).

Los agentes antieméticos deben ser administrados el día del tratamiento comenzando por lo menos 30 minutos antes de la administración de Irinotecán.

Los médicos también considerarán dispensar a los pacientes un régimen antiemético (ej. Ondansetron) para un uso posterior si es necesario.

**Tratamiento de la diarrea inicial:** la administración de 0,25 a 1 mg de Atropina intravenosa (a menos que esté contraindicada para el paciente) se considerará en pacientes con diaforesis, calambres abdominales o diarrea inicial (producida dentro de las 24 horas posteriores a la administración de Irinotecán).

**Pacientes con riesgo especial:** Los médicos extremarán las precauciones al controlar los efectos del Irinotecán en pacientes ancianos (> 65 años) y en los que hubieran recibido antes irradiación pélvica abdominal (Ver Reacciones Adversas).

#### Información para el paciente

Tanto los pacientes, como aquellas personas que están a su cuidado deben ser informados sobre los efectos tóxicos esperados durante el tratamiento con Irinotecán, sobre todo en sus manifestaciones gastrointestinales, por ejemplo náuseas, vómitos y diarreas. El paciente debe ser informado para disponer de inmediato de Loperamida y comenzar el tratamiento por diarrea tardía (se produce más de 24 horas después de la administración de Irinotecán) en el primer episodio de deposiciones escasamente moldeadas o sueltas, o al manifestar movimientos intestinales más frecuentes de lo normalmente esperado para el paciente.

Uno de los regímenes de dosificación de Loperamida usado en ensayos clínicos consistía en: 4 mg en la primera manifestación de diarrea tardía y luego 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente no presente más diarrea durante por lo menos 12 horas (Nota: este régimen de dosis supera las recomendaciones habituales de Loperamida). Durante la noche el paciente puede tomar 4 mg de Loperamida cada 4 horas, y deberá informar al médico si se producen diarreas. No se recomienda administración previa de Loperamida.

Deberá evitarse el uso de productos laxantes ante la posibilidad de exacerbación del cuadro de diarrea y el paciente deberá consultar con el médico previo al uso de cualquier laxante.

El paciente deberá informar al médico ante la aparición de náuseas, vómitos, fiebre o infección o cuando se observen síntomas de deshidratación, por ejemplo desmayo, aturdimiento o mareos después de la terapia con Irinotecán. Se alertará al paciente sobre la posibilidad de alopecia.

#### Análisis de laboratorio

Antes de comenzar el tratamiento con cada dosis de Irinotecán se recomienda el recuento de glóbulos blancos con recuento diferencial, determinación de hemoglobina y plaquetas. Estos estudios deberán repetirse cada vez que el médico lo considere necesario.

#### Interacciones con otras drogas

Los efectos adversos del Irinotecán podrían ser exacerbados por otros agentes antineoplásicos con efectos adversos similares, tales como mielosupresión y diarreas.

Los pacientes que hubieran sido irradiados en la zona pélvica/abdominal presentan un mayor riesgo de sufrir mielosupresión severa después de la administración de Irinotecán. Si bien la administración de Irinotecán, junto con la irradiación no ha sido estudiada en forma adecuada, no se recomienda la aplicación conjunta de ambos tratamientos.

La linfopenia se manifestó en pacientes que recibían Irinotecán y es posible que la administración de dexametasona

