



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CAMPTOSAR solución inyectable 100mg/5 mL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Camptosar solución inyectable 100mg/5 mL

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Ingrediente Activo: Irinotecan clorhidrato

Cada mililitro (mL) de solución estéril, contiene 20 mg de irinotecan clorhidrato (sobre la base de la sal trihidratada).

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

La solución estéril de irinotecan es una solución acuosa de color amarillo pálido, clara, que requiere dilución para su administración intravenosa.

**4. DETALLES CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

- Terapia de primera línea en combinación con 5-Fluorouracilo y Leucovorina para pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
- Tratamiento del cáncer metastásico de colon y recto refractario a 5-Fluorouracilo.
- Cáncer gástrico inoperable o recurrente

El irinotecan en combinación con el cetuximab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión de receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), después del fracaso de una terapia citotóxica que contenga irinotecan (ver la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

El irinotecan en combinación con 5-FU, ácido folínico (AF) y bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera-línea de pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto (ver la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).



## 4.2 Posología y método de administración

Todas las dosis de irinotecan 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 metastásico. Estos regímenes se pueden usar en el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico, excepto para el cáncer colorectal (ver la sección **4.1 Indicaciones terapéuticas**).

#### ***Dosis inicial***

*Régimen de Dosificación Semanal.* La dosis inicial recomendada de irinotecan como agente único, es  $125 \text{ mg/m}^2$ . Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej.,  $100 \text{ mg/m}^2$ ), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: radioterapia extensa previa, estatus 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 irinotecan, es  $250 \text{ mg/m}^2$  cada 2 semanas, por infusión intravenosa. Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej.,  $200 \text{ mg/m}^2$ ), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, status 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 irinotecan para el régimen de dosificación una vez-cada-3-semanas, es  $350 \text{ mg/m}^2$ . Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej.,  $300 \text{ mg/m}^2$ ), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, status 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 1. Dosis Iniciales en Pacientes con Disfunción Hepática:**



### *Régimen Semanal como Agente Único*

<b>Concentración de Bilirrubina Sérica Total</b>	<b>Concentración de ALT/AST Sérica</b>	<b>Dosis Inicial, mg/m<sup>2</sup></b>
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 2. Dosis Iniciales en Pacientes con Disfunción Hepática:  
*Régimen Una Vez-Cada-3-Semanas como Agente Único***

<b>Concentración de Bilirrubina Sérica Total</b>	<b>Dosis Inicial, mg/m<sup>2</sup></b>
1,5-3,0 x LSNI	200
>3,0 x LSNI	No se recomienda <sup>a</sup>

<sup>a</sup> La seguridad y la farmacocinética del irinotecan 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 **5.2 Propiedades farmacocinéticas**). Por lo tanto, se deben tomar precauciones en pacientes con la función renal deteriorada. No se recomienda el uso del irinotecan en pacientes en diálisis.

### **Regímenes de dosificación como agente de combinación**

#### *Dosis inicial*

*Irinotecan en combinación con 5-Fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina*. El uso del irinotecan en combinación con 5-FU y leucovorina, se recomienda en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Las dosis iniciales recomendadas son 125 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan, 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU y 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina. Se pueden considerar dosis iniciales menores de irinotecan (por ej., 100 mg/m<sup>2</sup>) y 5-FU (por ej., 400 mg/m<sup>2</sup>) para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, status 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.



*Irinotecan en Combinación con Cisplatino.* El irinotecan ha sido estudiado en combinación con cisplatino. Este régimen se puede usar en el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico. (Ver la sección **4.1 Indicaciones terapéuticas**).

La dosis inicial recomendada es 65 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan y 30 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino.<sup>27-35, 46, 48, 51,52,58,59,60,63,66,67,82,91</sup> Se puede considerar una dosis inicial menor de irinotecan (ej., 50 mg/m<sup>2</sup>) para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años o más de edad, radioterapia extensa previa, status 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.

*Irinotecan en Combinación con Cetuximab.* Para la posología y método de administración de cetuximab concomitante, refiérase a la información de prescripción completa del cetuximab (ver la sección 4.1 Indicaciones terapéuticas).

Normalmente se usa la misma dosis de irinotecan, administrándola en los últimos ciclos del régimen contentivo de irinotecan. El irinotecan no debe ser administrado antes de 1 hora después que haya finalizado la infusión de cetuximab.<sup>181</sup>

*Irinotecan 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 irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup>) / bolo de 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>) / ácido folínico (20 mg/m<sup>2</sup>), administrado una vez a la semana durante 4 semanas, cada 6 semanas.<sup>189</sup>

### **Duración del tratamiento**

Para ambos regímenes, de agente único y de combinación de agentes, el tratamiento con ciclos adicionales de irinotecan 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 de terapia subsiguiente, para los regímenes de agente único, están descritas en la Tabla 3.<sup>1,2,3,7,8</sup> Estas recomendaciones están basadas en las toxicidades observadas más comúnmente con la administración del irinotecan. Para las modificaciones al inicio de un



ciclo de terapia subsiguiente, la dosis del irinotecan 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 de terapia subsiguiente, para el irinotecan, 5-FU y leucovorina, están descritas en la Tabla 4.<sup>20, 21</sup>

Las modificaciones de las dosis recomendadas del irinotecan y el cisplatino al inicio de cada ciclo de terapia están descritas en la Tabla 5, mientras que las modificaciones recomendadas para las dosis durante un ciclo de terapia, están descritas en la Tabla 6.<sup>66, 91</sup>

Las recomendaciones para las modificaciones de las dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con el irinotecan, deben seguirse de acuerdo con la información de prescripción completa del cetuximab.<sup>181</sup>

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

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 irinotecan.



**Tabla 3. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS RECOMENDADAS PARA LOS RÉGIMENES DE AGENTE ÚNICO<sup>a</sup>**

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ , 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 irinotecan.

Toxicidad Grado NCI <sup>b</sup> (Valor)	Durante 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 <sup>a</sup>	
	Semanalmente		Semanalmente	Una vez cada 2 ó 3 Semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel de la dosis		$\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta una dosis máxima de $150 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis
Neutropenia 1 ( $1.500$ a $1.999/\text{mm}^3$ ) 2 ( $1.000$ a $1.499/\text{mm}^3$ ) 3 ( $500$ a $999/\text{mm}^3$ ) 4 ( $<500/\text{mm}^3$ )	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 $\leq 2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$		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 $\geq 2$ )	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 <sup>c</sup> ) 2 (4-6 deposiciones/día $>$ pre-tx <sup>c</sup> ) 3 (7-9 deposiciones/día $>$ pre-tx <sup>c</sup> ) 4 ( $\geq 10$ deposiciones/día $>$ pre-tx <sup>c</sup> )	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 $\leq 2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$		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 <sup>d</sup> 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 $\leq 2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado $\leq 2$		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 $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$

<sup>a</sup> Todas las modificaciones de las dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente

<sup>b</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer(NCI, siglas en inglés)

<sup>c</sup> Pre-tratamiento

<sup>d</sup> Excluyendo alopecia, anorexia, astenia



**Tabla 4. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS RECOMENDADAS PARA LOS REGÍMENES DE COMBINACIÓN IRINOTECAN/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 la 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 debe considerar discontinuar el irinotecan.

Toxicidad Grado NCI <sup>b</sup> (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
<b>Neutropenia</b>		
1 (1.500 a 1999/ $\text{mm}^3$ )	Mantener el nivel de la dosis <sup>c</sup>	Mantener el nivel de la dosis <sup>c</sup>
2 (1000 a 1499/ $\text{mm}^3$ )	↓ 1 nivel de dosis <sup>d</sup>	Mantener el nivel de la dosis
3 (500 a 999/ $\text{mm}^3$ )	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado $\leq 2$	↓ 1 nivel de dosis <sup>d</sup>
4 (< 500/ $\text{mm}^3$ )	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a un grado $\leq 2$ <sup>d</sup>	↓ 2 niveles de dosis
Fiebre neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre de grado $\geq 2$ )	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse	↓ 2 niveles de dosis
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la 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.	
<b>Diarrea</b>		
1 (2-3 deposiciones/día > pre-tx <sup>e</sup> )	Retrasar la dosis hasta retorno a línea-base, luego dar la misma dosis	Mantener el nivel de la dosis
2 (4-6 deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a línea-base	Mantener el nivel de la dosis
3 (7-9 deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a línea-base	↓ 1 nivel de dosis
4 ( $\geq 10$ deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a línea-base	↓ 2 niveles de dosis
<b>Otras toxicidades no-hematológicas<sup>f</sup></b>		
1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
2	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado $\leq 1$	Mantener el nivel de la dosis
3	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado $\leq 2$	↓ 1 nivel de dosis
4	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a un grado $\leq 2$	↓ 2 niveles de dosis
	<i>Por mucositis/estomatitis disminuir sólo el 5-FU, no el irinotecan<sup>g</sup></i>	<i>Por mucositis/estomatitis disminuir solamente el 5-FU, no el irinotecan.<sup>g</sup></i>

<sup>a</sup> La modificación de la dosis se refiere al irinotecan y el 5-FU; la dosis de LV permanece fija en 20 mg/m<sup>2</sup> (sin ajustes).

<sup>b</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés)

<sup>c</sup> Referido a la dosis inicial del ciclo precedente.

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

<sup>e</sup> Pre-tratamiento

<sup>f</sup> Excluyendo alopecia, anorexia, astenia

<sup>g</sup> Para mucositis/estomatitis disminuir sólo el 5-FU, no el irinotecan.

**Tabla 5. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS AL COMENZAR UN NUEVO CICLO DE UN RÉGIMEN DE COMBINACIÓN de CISPLATINO E IRINOTECAN (mg/m<sup>2</sup>)  
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  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ , 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 debe considerar discontinuar el irinotecan.

Toxicidad Grado NCI <sup>a</sup>	Cisplatino <sup>b</sup>	Irinotecan <sup>c</sup>
<b>HEMATOLÓGICA</b>		
Grado 0, 1, 2, 3 ó 4	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Neutropenia febril, <sup>d</sup> septicemia, trombocitopenia requiriendo transfusión	↓ 1 nivel de dosis ↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis ↓ 1 nivel de dosis
<b>NO- HEMATOLÓGICA</b>		
<b>Diarrea</b>		
Grado 0, 1 ó 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 ó 4	Mantener el nivel de la dosis	↓ 1 nivel de dosis
<b>Vómito</b>		
Grado 0, 1 ó 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
<b>Creatinina sérica</b>		
< 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
<b>Ototoxicidad</b>		
Grado 0 ó 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 ó 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>Neurotoxicidad</b>		
Grado 0 ó 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 ó 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>OTRAS TOXICIDADES NO- HEMATOLÓGICAS</b>		
Grado 0, 1 ó 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 ó 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis

<sup>a</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés)

<sup>b</sup> Cisplatino: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 7,5 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Irinotecan: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m<sup>2</sup>

<sup>d</sup> La neutropenia febril está definida igual que en los CTC versión 2: temperatura  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  concomitante con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ .





**Tabla 6. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS DURANTE UN CICLO DEL RÉGIMEN DE COMBINACIÓN DE CISPLATINO E IRINOTECAN (mg/m<sup>2</sup>)  
Basadas en la Peor Toxicidad Observada Desde el Inicio del Ciclo**

Toxicidad Grado NCI <sup>a</sup>	Cisplatino <sup>b</sup>	Irinotecan <sup>c</sup>
<b>HEMATOLÓGICA</b>		
Grado 0 ó 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, <sup>d</sup> septicemia, trombocitopenia requiriendo transfusión	Omitir la dosis	Omitir la dosis
<b>NO- HEMATOLÓGICA</b>		
<b>Diarrea</b>		
Grado 0 ó 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
<b>Vómito</b>		
Grado 0, 1 ó 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
<b>Creatinina Sérica</b>		
< 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
<b>Ototoxicidad</b>		
Grado 0 ó 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 ó 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>Neurotoxicidad</b>		
Grado 0 ó 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 ó 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
<b>OTRAS TOXICIDADES NO- HEMATOLÓGICAS</b>		
Grado 0 ó 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2, 3 ó 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis

<sup>a</sup> Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés)

<sup>b</sup> Cisplatino: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 7,5 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Irinotecan: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m<sup>2</sup>

<sup>d</sup> 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 10<sup>9</sup>/L.



### 4.3 Contraindicaciones

El irinotecan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a sus excipientes. (Ver la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**)

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

#### *Administración*

El irinotecan 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 sólo es posible, cuando se puede acceder fácilmente al diagnóstico adecuado e instalaciones para el tratamiento.

El irinotecan se prescribirá solamente en los siguientes casos, luego que se hayan analizado los posibles beneficios en relación con los posibles riesgos terapéuticos:

- en pacientes que presenten un factor de riesgo, particularmente aquellos con un status de desempeño de la OMS = 2.<sup>7,8,80,81,83</sup>
- en los casos aislados donde se considere improbable que los pacientes observen 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 puede causar calambres abdominales y diarrea temprana (es decir, la diarrea que ocurra generalmente durante o dentro de 8 horas de la administración del irinotecan). Se cree que estos síntomas, que se pueden observar durante o poco después de la infusión del irinotecan, están relacionados con la actividad anticolinesterasa del irinotecan inalterado y se espera que ocurran más frecuentemente con las dosis más altas de irinotecan. Se debe considerar la administración terapéutica o profiláctica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté clínicamente contraindicada), en los pacientes que experimenten síntomas colinérgicos.

#### *Extravasación*



Aunque el irinotecan 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 recomienda flujo copioso en el sitio y aplicar hielo.

### *Hepáticas*

En estudios clínicos se observaron anormalidades de las enzimas hepáticas grado 3 ó 4, de los Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, *siglas en inglés*), <sup>79</sup> 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. <sup>1-9,18,19</sup>

### *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 seria es poco común. <sup>1-9,18,19</sup> 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. <sup>5, 11</sup> 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 ó 4 en el primer ciclo de la terapia, que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1,0 mg/dL. <sup>5, 10</sup> No hubo diferencias significativas por la edad o el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 ó 4. (ver la sección **4.2 Posología y métodos de administración**).

La fiebre neutropénica (neutropenia recurrente grado 4 del NCI y fiebre grado  $\geq 2$ ), ocurrió en menos del 10% de los pacientes en los estudios clínicos; <sup>1-9,18,19</sup> sin embargo, en los pacientes tratados con irinotecan se han reportado muertes por septicemia después de neutropenia severa. Las complicaciones neutropénicas se deben manejar rápidamente con soporte antibiótico. <sup>80,81</sup> 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 irinotecan. La dosis de irinotecan se debe disminuir, si ocurre neutropenia clínicamente significativa (ver la sección **4.2 Posología y métodos de administración**).

### *Pacientes con disminución de la actividad UGT1A1*

La conversión metabólica del irinotecan en su metabolito activo SN-38 está mediada por las enzimas carboxilesterasa y ocurre principalmente en el hígado. La SN-38, posteriormente sufre conjugación para formar el metabolito glucurónido inactivo SN-38G. Esta reacción de glucuronidación es mediada principalmente por uridina difosfato glucuronosil transferasa



1A1 (UGT1A1), que es codificada por el gen UGT1A1 (ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).<sup>205</sup> El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que resulta en diferentes capacidades metabólicas entre individuos. Una variante específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región del promotor conocido como el alelo variante UGT1A1 28. Esta variante y otras deficiencias congénitas en la expresión de UGT1A1 (como los síndromes de Crigler-Najjar y de Gilbert) se asocian con una disminución de la actividad enzimática y una mayor exposición sistémica a SN-38. Se han observado concentraciones plasmáticas más altas de SN-38 en los individuos que son homocigotos para el alelo UGT1A1 \* 28 (también conocido como genotipo UGT1A1 7.7) comparado a los pacientes que tienen uno o dos alelos de tipo salvaje.<sup>202</sup>

Los datos de un meta-análisis de nueve estudios con un total de 821 pacientes indican que los individuos con síndrome de Crigler-Najjar (tipo 1 y 2) o aquellos que son homocigotos para el alelo UGT1A1 \* 28 (síndrome de Gilbert) están en mayor riesgo de toxicidad hematológica (grados 3 y 4) tras la administración de irinotecan en dosis moderadas o altas (> 150 mg/m<sup>2</sup>). No se ha establecido una relación entre el genotipo UGT1A1 y la aparición de la diarrea inducida por irinotecan.<sup>202</sup>

A los pacientes que se sabe son homocigotos para UGT1A1 \* 28 se debe administrar el irinotecán con la dosis inicial normalmente indicada. Sin embargo, estos pacientes deben ser monitoreados por toxicidad hematológica. Se debe considerar una dosis de inicio reducida de irinotecán para los pacientes que han experimentado previamente toxicidad hematológica con un tratamiento anterior. No se ha establecido la reducción exacta en la dosis de inicio en esta población de pacientes y cualquier modificación posterior de la dosis se debe basar en la tolerancia al tratamiento del paciente individual.<sup>202</sup>

#### *Reacciones de hipersensibilidad*

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides severas.<sup>82, 163</sup>

#### *Efectos inmunodepresores / aumento de la susceptibilidad a infecciones*

La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, 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 vacunas podría verse disminuida.<sup>190-192</sup>

#### *Diarrea tardía*



La diarrea tardía (que generalmente ocurre después de más de 8 horas de la administración del irinotecan) puede ser prolongada, causar deshidratación, desequilibrio electrolítico o septicemia y poner en peligro la vida.<sup>1-9,14,18,19,80,81</sup> 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 irinotecan.<sup>7, 8</sup> 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 irinotecan.<sup>5</sup> Para los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis semanal de 125 mg/m<sup>2</sup>, la mediana de la duración de cualquier grado de diarrea tardía fue de 3 días. Entre los pacientes tratados con la dosis semanal de 125 mg/m<sup>2</sup> que experimentaron diarrea tardía grado 3 ó 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 inicio de diarrea tardía en los pacientes con  $\geq 65$  años de edad, que los pacientes de  $< 65$  años de edad. Sin embargo, pacientes con  $\geq 65$  años de edad deben ser estrechamente monitoreados debido al alto riesgo de diarrea precoz observado en esta población.<sup>179</sup> Se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangrado, en asociación con la diarrea inducida por el irinotecan.

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.<sup>1</sup> 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.<sup>164</sup> No se recomienda la premedicación con loperamida. Los pacientes con diarrea 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.<sup>80,81</sup> Además del tratamiento con antibióticos, se recomienda hospitalización para el tratamiento de la diarrea, en los siguientes casos:

- Diarrea asociada con fiebre,
- Diarrea severa (que requiere hidratación intravenosa),
- Pacientes con vómito asociado a la diarrea demorada (o sea, tardía),
- Diarrea que persista por más de 48 horas, después de la iniciación 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 NCI 2, 3 ó 4, se deben disminuir las dosis subsiguientes del irinotecan dentro del ciclo en curso (ver la sección **4.2 Posología y métodos de administración**).

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

Los pacientes no se deben tratar con irinotecan, hasta la resolución de la obstrucción intestinal.<sup>166</sup>

#### *Náuseas y vómitos*

El irinotecan es emetogénico.<sup>1-9,14,18,19</sup> La náusea y el vómito pueden ser severos y usualmente ocurren durante o poco después de la infusión del irinotecan. Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos. Los agentes antieméticos se deben administrar el mismo día del tratamiento, empezando por lo menos 30 minutos antes de la administración del irinotecan. Además, los médicos deben considerar prescribir a sus pacientes un régimen antiemético para uso subsiguiente, según se requiera. Los pacientes con vómitos asociados a la diarrea demorada (o sea, tardía), deben ser hospitalizados lo más pronto posible para tratamiento.

#### *Neurológica*

Se ha observado mareos, que algunas veces podrían representar una evidencia sintomática de hipotensión ortostática en los pacientes con deshidratación.<sup>1-9,14,18,19</sup>

#### *Renal*

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 complicaciones de infecciones 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.<sup>1,2,3,35,88</sup>

#### *Respiratoria*

Se ha observado disnea grado NCI 3 ó 4. No se sabe en qué grado pudieron haber estado implicadas en la disnea, una malignidad pulmonar u otra enfermedad pulmonar preexistente.<sup>24</sup> 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 irinotecan 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 irinotecan.<sup>94,167</sup> La enfermedad pulmonar intersticial, puede ser fatal. Los factores de riesgo posiblemente asociados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial, incluyen una enfermedad pulmonar preexistente, el uso de drogas neumotóxicas, 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 durante el tratamiento con irinotecan.<sup>94</sup>

#### *Otros*

Como este producto contiene sorbitol, es inadecuado en la intolerancia a la fructosa hereditaria.<sup>168,169, 170</sup>

### **Poblaciones especiales**

*Pediátrica.* La eficacia del irinotecan en pacientes pediátricos, no se ha establecido. (Ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**). Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos, de un solo brazo de tratamiento. Ciento setenta niños con tumores sólidos refractarios, se reclutaron en un estudio de fase 2, donde se infundieron 50 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan durante 5 días consecutivos, cada 3 semanas. 54 (31,8%) de los pacientes, experimentaron neutropenia Grado 3-4. La neutropenia se vio complicada con fiebre en 15 (8,8%) pacientes. En 35 (20,6%) de los pacientes, se observó diarrea grado 3-4. Este perfil de eventos adversos, es comparable al observado en adultos.<sup>95</sup>

En el segundo estudio de fase 2, de 21 niños con rabdomiosarcoma no tratado anteriormente, se infundieron 20 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan por 5 días consecutivos, en las semanas 0, 1, 3 y 4. Esta terapia de agente único, se continuó con una terapia multimodal. El reclutamiento en la fase de irinotecan como agente único se interrumpió, debido a la alta tasa (28,6%) de enfermedad progresiva 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 ó 4, fueron deshidratación experimentada por 6 pacientes (28,6%), asociada con hipokalemia 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).<sup>96</sup>

#### *Geriátrica*



Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**).<sup>3,14</sup>

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con hiperbilirrubinemia, el clearance del irinotecan está disminuida (ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**) y, en consecuencia, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. El uso del irinotecan 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 **4.2 Posología y método de administración**).<sup>93</sup> 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 del irinotecan. 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 **4.2 Posología y método de administración**).

#### *Estatus de desempeño*

Los pacientes con un status de desempeño pobre, tienen un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el irinotecan. Se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, para los pacientes con un estatus de desempeño de 2 del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG, *siglas en inglés*), dependiendo del régimen utilizado (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**).<sup>7,8,83</sup> Los pacientes con status de desempeño de 3 ó 4, no deben recibir irinotecan. Entre los pacientes que recibieron irinotecan/5-FU/LV ó 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 pacientes que tuvieron un status de desempeño basal de 2, que en los que tuvieron un status de desempeño de 0 ó 1, en línea-base.<sup>80, 81</sup>

#### *Cáncer gástrico*

Los pacientes con cáncer gástrico experimentan aparentemente mayor mielosupresión y otras toxicidades, cuando son tratados con irinotecan. En estos pacientes se debe considerar una dosis inicial menor (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**)<sup>55-65</sup>





## 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

### Inhibidores de CYP3A4 y/o UGT1A1

El irinotecan y el metabolito activo SN-38 se metabolizan mediante la isoenzima del citocromo humano P450 3A4 (CYP3A4) y la uridina difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). La coadministración de irinotecan con inhibidores de CYP3A4 y/o UGT1A1 puede ocasionar un incremento en la exposición sistémica a irinotecan y al metabolito activo SN-38. Los médicos deberían tener esto en consideración al administrar irinotecan con dichos medicamentos.<sup>205</sup>

#### *Ketoconazol*

La depuración de irinotecan se ve considerablemente reducida en pacientes que reciben ketoconazol concomitante, lo cual lleva a un aumento en la exposición a SN-38. Se debería suspender la administración de ketoconazol al menos 1 semana antes de comenzar el tratamiento con irinotecan, y no se lo debe administrar durante este.<sup>103,104</sup>

#### *Sulfato de atazanavir*

La administración concomitante del sulfato de atazanavir, un inhibidor de CYP3A4 y UGT1A1, tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo del irinotecan. Los médicos deben tomar en cuenta esto cuando coadministren estos medicamentos.<sup>107</sup>

### Inductores de CYP3A4

#### *Anticonvulsivantes*

La administración concomitante de drogas 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 de- o la sustitución por- anticonvulsivantes no-inductores de la enzima, por lo menos una semana antes del inicio del tratamiento con irinotecan.

#### *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.<sup>193</sup> Esta debe ser discontinuada por lo menos 1 semana antes del primer ciclo de irinotecan y no se debe administrar durante la terapia con irinotecan.<sup>105,106</sup>



## Otras interacciones

### *Agentes bloqueadores neuromusculares*

No se puede excluir interacción entre el irinotecan y agentes bloqueadores neuromusculares, ya que el irinotecan tiene actividad anticolinesterasa. Las drogas con actividad anticolinesterasa pueden prolongar los efectos de bloqueo neuromuscular del suxametonio y puede verse antagonizado el bloqueo neuromuscular de las drogas no despolarizantes.<sup>172</sup>

### *Agentes antineoplásicos*

Cabe esperar que los efectos adversos del irinotecan, 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 recibieron irinotecan y es posible que la administración de dexametasona como profilaxis antiemética pueda aumentar 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 hiperglicemia en pacientes con evidencia de intolerancia a la glucosa o con antecedentes de diabetes mellitus, antes de la administración del irinotecan. Es probable que la dexametasona, administrada como profilaxis antiemética, haya contribuido a la hiperglicemia en algunos pacientes.

### *Laxantes*

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

### *Diuréticos*

El irinotecan puede inducir deshidratación secundaria al vómito y/o la diarrea. El médico puede querer retener los diuréticos durante el tratamiento con irinotecan y durante los periodos de vómito o diarrea activos.

### *Bevacizumab*



Los resultados de un ensayo de interacción dedicada medicamento-medicamento no demostraron un efecto significativo del bevacizumab sobre la farmacocinética del irinotecan y su metabolito activo SN-38.<sup>203, 204</sup>

## 4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

### Embarazo

El irinotecan es teratogénico en ratas y conejos (ver la sección **5.3 Información de seguridad preclínica**).<sup>84,85</sup> El irinotecan puede causar daño fetal, si es administrado a una mujer embarazada. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con irinotecan en mujeres embarazadas. Si el fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras esté recibiendo este fármaco, ella debe ser advertida del peligro potencial para el feto. A las mujeres en capacidad de concebir se les debe advertir que deben evitar quedar embarazadas, mientras estén recibiendo tratamiento con irinotecan.

### Lactancia

En ratas, la radioactividad apareció en la leche en los 5 minutos siguientes a la administración intravenosa de irinotecan marcado radiactivamente y se concentró hasta 65 veces, con relación a las concentraciones plasmáticas,<sup>86</sup> a las 4 horas después de la administración. Como muchos fármacos se excretan en la leche humana y considerando el potencial de reacciones adversas serias en los infantes lactantes, se recomienda discontinuar la lactancia cuando se esté recibiendo terapia con irinotecan.

## 4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas

El efecto del irinotecan sobre la capacidad para manejar o usar maquinaria, no se ha evaluado. Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de que se mareen o tengan alteraciones visuales, que podrían ocurrir dentro de las 24 horas después de la administración del irinotecan, recomendándoles no manejar ni operar maquinarias, si se presentan esos síntomas (ver la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso**).<sup>1-9,12,14,18,19</sup>

## 4.8 Reacciones Adversas

### Estudios clínicos



La data 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 recolectada y 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.

Los efectos indeseables detallados en esta sección, se refieren al irinotecan. No existe ninguna prueba de que el perfil de seguridad del irinotecan 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 acné-similar). Por lo tanto, refiérase también a la información de prescripción completa del cetuximab.<sup>181</sup>

La hipertensión grado 3 fue el principal riesgo significativo implicado por la adición de bevacizumab a bolo de irinotecan/5-FU/AF.<sup>194</sup> 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 irinotecan/5-FU/AF. Para otra información sobre reacciones adversas en combinación con el bevacizumab, refiérase a la información de prescripción completa del bevacizumab.<sup>189</sup>

### ***Estudios clínicos del régimen de dosificación de 100 a 125-mg/m<sup>2</sup> semanales de agente único***

El régimen de dosificación semanal del irinotecan 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.<sup>1-3</sup> Cinco (1,6%) muertes fueron relacionadas potencialmente con el fármaco. Estos cinco pacientes experimentaron una variedad de eventos clínicos (mielosupresión, septicemia neutropénica sin fiebre, obstrucción del intestino delgado, acumulación de líquido, estomatitis, náusea, vómito, diarrea y deshidratación), que son efectos conocidos del irinotecan. 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 pacientes (26,6%) fueron hospitalizados debido a eventos que se consideraron relacionados con la administración de irinotecan. 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 irinotecan 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 irinotecan, debido a eventos adversos.

***Estudios clínicos del régimen de dosificación 300- a 350-mg/m<sup>2</sup> 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 irinotecan en dos estudios que comprendieron la administración del fármaco una vez cada tres semanas. Tres muertes (1%) fueron consideradas potencialmente relacionadas con el irinotecan 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 irinotecan, ocurrieron al menos una vez en 60% de los pacientes que recibieron irinotecan y 8% de los pacientes tratados con irinotecan interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

***Listado de eventos adversos***

Los eventos adversos relacionados con la droga (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 7 en orden descendente de frecuencia, por sistema corporal.<sup>1-3,87</sup>

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

<b><i>Trastornos Gastrointestinales:</i></b>	diarrea tardía, náusea, vómito, diarrea temprana, calambre/dolor abdominal, anorexia, estomatitis
<b><i>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</i></b>	leucopenia, anemia, neutropenia
<b><i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</i></b>	astenia, fiebre
<b><i>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</i></b>	disminución del peso, deshidratación
<b><i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i></b>	alopecia
<b><i>Trastornos Vasculares:</i></b>	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 NCI 3 ó 4 reportados en los estudios clínicos de los regímenes de dosificación semanal y una vez-cada-3-semanas (N=620), están listados en las Tablas 8 a la 10.<sup>1,2,3,7,8,87</sup>

**Tabla 8. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado NCI 3 ó 4 Observados en más del 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<i>Trastornos Gastrointestinales:</i>	diarrea tardía, náusea, calambre/dolor abdominal
<i>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</i>	leucopenia, neutropenia
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i>	alopecia

**Tabla 9. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado 3 ó 4 del NCI Observados en 1 al 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<i>Infecciones e infestaciones:</i>	infección
<i>Trastornos Gastrointestinales:</i>	vómito, diarrea temprana, estreñimiento, anorexia, mucositis
<i>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</i>	anemia, trombocitopenia
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</i>	astenia, fiebre, dolor
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</i>	deshidratación, hipovolemia
<i>Trastornos hepato biliares:</i>	bilirrubinemia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</i>	disnea
<i>Investigaciones:</i>	creatinina aumentada



**Tabla 10. Eventos Adversos Relacionados con la Droga Grado NCI 3 ó 4 Observados en Menos del 1% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<i>Infecciones e infestaciones:</i>	septicemia
<i>Trastornos Gastrointestinales:</i>	trastorno rectal, moniliasis GI
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</i>	Calofríos, malestar
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</i>	disminución de peso, hipopotasemia, hipomagnesemia
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i>	erupción, signos cutáneos
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	paso anormal, confusión, cefalea
<i>Trastornos cardíacos:</i>	hipotensión, síncope, trastornos cardiovasculares
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	infección del tracto urinario
<i>Trastornos del sistema reproductivo y las mamas:</i>	dolor de mama
<i>Investigaciones:</i>	fosfatasa alcalina aumentada, GGTP aumentada

Los siguientes eventos adicionales relacionados con la droga, fueron reportados en estudios clínicos con irinotecan, pero no satisficieron los criterios definidos anteriormente de evento relacionado con la droga de grado NCI 1-4 en >10% de los pacientes o de evento relacionado con la droga de grado NCI 3 ó 4: rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubefacción, bradicardia, mareo, extravasación, síndrome de lisis tumoral y ulceración del colon.

### **Vigilancia post-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. (Ver también Tabla 7, eventos tromboembólicos).<sup>182,183</sup>

#### ***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.<sup>173</sup> 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.<sup>174</sup>

Se han observado casos raros de pancreatitis sintomática o de enzimas pancreáticas elevadas asintomáticas.<sup>177, 180</sup>

### *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.<sup>88</sup>

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.<sup>174</sup>

### *Trastornos del sistema inmunológico*

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides severas (ver la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**).<sup>82,163</sup>

### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*

Se han reportado efectos tempranos, tales como contracciones o calambres musculares y parestesia.<sup>175</sup>

### *Trastornos del sistema nervioso*

Trastornos del habla, 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.<sup>197</sup>

### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales*

La enfermedad pulmonar intersticial que se presenta como infiltrados pulmonares, no es común durante la terapia con irinotecan.<sup>94,167</sup> Se han reportado efectos tempranos, tales como disnea (ver la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**).<sup>94</sup> También se ha reportado hipo.<sup>195</sup>

### *Investigaciones*

Se han reportado casos raros de hiponatremia, principalmente relacionados con diarrea y vómito.<sup>108</sup> Muy raras veces se han reportado aumentos en los niveles séricos de transaminasas (o sea, AST y ALT),<sup>162, 176</sup> en ausencia de metástasis hepática progresiva.<sup>196</sup>





#### 4.9 Sobredosificación

Se han administrado dosis únicas de hasta 750 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan en pacientes con diversos cánceres.<sup>89</sup> 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.<sup>178</sup> 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 irinotecan.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas

##### *Clase terapéutica*

El clorhidrato de irinotecan es un agente antineoplásico de la clase de los inhibidores de la topoisomerasa I, investigado clínicamente como CPT-11. El irinotecan es un derivado semisintético de la camptotecina, un alcaloide extraído de plantas como la *Camptotheca acuminata*<sup>109</sup> o es químicamente sintetizado.<sup>185</sup>

##### *Mecanismo de acción*

El irinotecan y su metabolito activo, el SN-38, se unen al complejo topoisomerasa I-ADN y previenen que se unan de nuevo las hebras simples rotas. Las investigaciones actuales sugieren que la citotoxicidad del irinotecan es debida al daño que produce en el ADN de doble hebra durante la síntesis del ADN, cuando las enzimas de replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN y el irinotecan o el SN-38.<sup>112, 113</sup>

El irinotecan sirve como un precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38.<sup>114, 115</sup> El SN-38 se forma a partir del irinotecan por la ruptura, mediada por la carboxilesterasa, del enlace carbamato entre la porción de camptotecina y la cadena lateral dipiperidino.<sup>116-118</sup> El SN-38 es aproximadamente 1.000 veces más potente que el irinotecan como un inhibidor de la topoisomerasa I purificada de líneas celulares de tumores de humanos y roedores.<sup>119-121</sup> Los ensayos de citotoxicidad *in vitro*, muestran que la potencia del SN-38 varía de 2 a 2.000 veces, con relación a la del irinotecan.<sup>122-128</sup> Sin embargo, los valores del área bajo la curva concentración plasmática *versus* tiempo (ABC) del SN-38, son de 2% a 8% los del irinotecan 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 irinotecan.<sup>129, 130</sup> Todavía se desconoce cuál es la contribución precisa del SN-38 a la actividad del irinotecan. Ambos, el irinotecan y el SN-38, existen bajo las formas de la lactona activa y del anión hidroxilado inactivo.<sup>131-133</sup> 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**

#### *Irinotecan en combinación con cetuximab*

La eficacia de la combinación del cetuximab con irinotecan se investigó en dos estudios clínicos. Un total de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que expresa EGFR que recientemente habían tenido una terapia fallida con irinotecan, incluida terapia citotóxica, y que tenían un estado de desempeño mínimo de Karnofsky de 60, pero la mayoría de los cuales tenía un estado de desempeño de Karnofsky de  $\geq 80$ , recibieron el tratamiento combinado<sup>181</sup>.

EMR 62 202-007: En este estudio aleatorio se comparó la combinación de cetuximab e irinotecan (218 pacientes) con la monoterapia con cetuximab (111 pacientes)<sup>181</sup>.

IMCL CP02-9923: En este estudio abierto de una sola rama se investigó la terapia combinada en 138 pacientes<sup>181</sup>.

Los datos de eficacia de estos estudios se resumen en la tabla 11a continuación:

Estudio	No.	ORR		DCR		PFS (meses)		OS (meses)	
		n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%
<b>Cetuximab + irinotecan</b>									
EMR 62 202-007	218	50 (22.9)	17.5, 29.1	121 (55.5)	48.6, 62.2	4.1	2.8, 4.3	8.6	7.6, 9.6
IMCL CP02-9923	138	21 (15.2)	9.7, 22.3	84 (60.9)	52.2, 69.1	2.9	2.6, 4.1	8.4	7.2, 10.3
<b>Cetuximab</b>									
EMR 62 202-007	111	12 (10.8)	5.7, 18.1	36 (32.4)	23.9, 42.0	1.5	1.4, 2.0	6.9	5.6, 9.1

CI = intervalo de confianza, DCR (Disease Control Rate) = tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable durante cuando menos 6 semanas), ORR = tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS (Overall Survival)= tiempo de supervivencia global, PFS (Progresión Free Survival) = supervivencia libre de avance

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecan fue superior a la de monoterapia con cetuximab, en términos de tasa de la respuesta objetiva (TRO), tasa de control de enfermedad (TCE) y supervivencia sin progresión (SSP). En el estudio aleatorio no se demostraron efectos sobre la supervivencia total. (índice de riesgo 0,91, p=0,48)



*Irinotecan en combinación con bevacizumab:*

Un estudio clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, con control activo, evaluó al bevacizumab en combinación con irinotecan/5-FU/AF como tratamiento de primera-línea para el carcinoma metastásico del colon o recto (Estudio AVF2107g). La adición de bevacizumab a la combinación de irinotecan/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, estatus de desempeño, localización del tumor primario, número de órganos implicados y duración de la enfermedad metastática. Refiérase también a la información de prescripción completa del bevacizumab. Los resultados de eficacia del Estudio AVF2107g, están resumidos en la tabla siguiente.<sup>189</sup>

	AVF2107g	
	Brazo 1 irinotecan/5-FU/AF + Placebo	Brazo 2 irinotecan/5-FU/AF + bevacizumab <sup>a</sup>
Número de Pacientes	411	402
Sobrevida total		
Mediana de tiempo (meses)	15,6	20,3
IC 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Índice de riesgo <sup>b</sup>	-	0,660
Valor-p	-	0,00004
Sobrevida sin-progresión		
Mediana del tiempo (meses)	6,2	10,6
Índice de riesgo	-	0,54
Valor-p	-	< 0,0001
Tasa de respuesta total		
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
-------------------------	------------	------------

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

<sup>b</sup>Con relación al brazo control.

IC=intervalo de confianza; 5-FU=fluorouracilo; FA= ácido folínico.

## 5.2 Propiedades Farmacocinéticas

### *Absorción y distribución*

Después de una infusión intravenosa en humanos, las concentraciones en plasma del irinotecan declinan en forma multiexponencial, con una vida media de eliminación terminal promedio de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación terminal promedio del metabolito activo SN-38 es de aproximadamente 10 horas. Las vidas medias de las formas de lactona (activas) del irinotecan y del SN-38, son similares a las del irinotecan y SN-38 total, ya que las formas lactonas e hidroxiaácidos se encuentran en equilibrio.<sup>130, 134-138</sup>

Sobre el intervalo de dosis de 50 a 350 mg/m<sup>2</sup>, el ABC del irinotecan 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 irinotecan.<sup>130, 134-138</sup>

El irinotecan exhibe una unión moderada a las proteínas del plasma (30-68%). 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 irinotecan y el SN-38.<sup>129, 130</sup>

### *Metabolismo y excreción*

El irinotecan (CPT-11) está sujeto a conversión metabólica extensa mediante varios sistemas enzimáticos, como esterasas, para formar el metabolito activo SN-38,<sup>114-118,205</sup> y UGT1A1 que media la glucuronidación de SN-38 para formar el metabolito activo SN-38G de glucurónido inactivo.<sup>134,139,202,205</sup> El irinotecan (CPT-11) también puede ser sometido a metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4 para varios productos de oxidación farmacológicamente inactiva, uno de los cuales se puede hidrolizar mediante carboxilesterasa para liberar SN-38.<sup>205</sup> La actividad de UGT1A1 está reducida en individuos con polimorfismo genético que conducen a la reducción de la actividad de la enzima como en el polimorfismo UGT1A1\*28 (ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso).<sup>202</sup> El glucurónido del SN-38 tuvo un 1/50 a 1/100 de la actividad del SN-38, en ensayos de citotoxicidad *in vitro* que utilizaron dos líneas



celulares. La disposición del irinotecan en humanos, no ha sido dilucidada completamente. La excreción urinaria del irinotecan es del 11% al 20%; la del SN-38 < 1% y la del glucurónido del SN-38, 3%.<sup>130, 134-136</sup> La excreción acumulativa biliar y urinaria de irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y glucurónido del SN-38) durante un periodo de 48 horas después de la administración de irinotecan en dos pacientes, estuvo en el rango de aproximadamente 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) a 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).<sup>140</sup>

#### *Farmacocinética en poblaciones especiales*

##### *Geriátrica:*

La farmacocinética del irinotecan 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 irinotecan. Los resultados de este estudio indican que no hay diferencias en la farmacocinética del irinotecan, el SN-38 y el glucurónido del SN-38, entre los pacientes con  $\geq 65$  años de edad y los de <65 años de edad.<sup>179</sup> En un estudio de 162 pacientes que no se diseñó prospectivamente para investigar el efecto de la edad, se evidenciaron diferencias pequeñas (menos del 18%), pero estadísticamente significativas, en los parámetros farmacocinéticos normalizados por la dosis, entre los pacientes con  $\geq 65$  años de edad y los de < 65 años de edad. Aunque el valor de ABC0-24 normalizada por la dosis del SN-38 en pacientes de  $\geq 65$  años de edad, fue 11% mayor que la de los pacientes < 65 años de edad, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.<sup>138</sup>

*Pediátrica:* (ver la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales Para el uso**).

La farmacocinética del irinotecan y sus mayores metabolitos fueron investigados en la población pediátrica, en estudios clínicos realizados en Estados Unidos y Europa. Los resultados y conclusiones globales relacionadas a la farmacocinética de irinotecan fueron comparables en los estudios de Estados Unidos y Europa. Cualquier diferencia en las conclusiones entre estos estudios es probablemente atribuible a las diferencias en las dosis investigadas (20 a 200 mg/ m<sup>2</sup> y 200 a 720 mg/ m<sup>2</sup> en los estudios de Estados Unidos y Europa, respectivamente) y la marcada variabilidad inter-paciente en valores determinados por los parámetros farmacocinéticos de irinotecan y SN-38.<sup>186</sup>

##### Estudios de Estados Unidos

Los parámetros farmacocinéticos de irinotecan y SN-38, fueron determinados en 2 estudios pediátricos de tumores sólidos, a niveles de dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> (infusión de 60-min, n=48) y 125 mg/m<sup>2</sup> (infusión de 90-min, n=6).<sup>141</sup> El clearance de irinotecan (media  $\pm$  D.E.) fue 17,3  $\pm$  6,7 L/h/m<sup>2</sup> para la dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> y 16,2  $\pm$  4,6 L/h/m<sup>2</sup> para la dosis de 125 mg/m<sup>2</sup>, que son algo mayores que en adultos. En niños se observó una acumulación mínima del



irinotecan 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]. Se encontró que los valores normalizados por la dosis del ABC del SN-38, fueron comparables entre adultos y niños, lo que es inconsistente con el aumento del clearance de irinotecan observado en la población pediátrica y fue probablemente un reflejo de la marcada variabilidad inter-paciente (%VC valores para SN-38 ABC fue 84 a 120%). Es más, la exposición de SN-38 en pacientes pediátricos fue aproximadamente 30% menor que en adultos cuando la comparación fue hecha sin relacionar la variabilidad de los datos.

### Estudios Europeos

La farmacocinética de irinotecan y sus mayores metabolitos fueron investigados en pacientes pediátricos con tumores sólidos en un estudio de fase I a niveles de dosis de 200 a 720 mg/ m<sup>2</sup> (2 horas de infusión, n=77). La exposición sistémica a irinotecan, SN-38, APC y NPC fue dosis proporcional. Los parámetros farmacocinéticos de irinotecan y sus metabolitos demostraron marcada variabilidad inter-paciente con valores (media  $\pm$  D.E.) para clearance plasmático de irinotecan de  $18 \pm 8$  L/ h/ m<sup>2</sup> y volumen de distribución en estado estacionario de  $104 \pm 84$  L/ m<sup>2</sup>. El clearance de irinotecan fue un 26 % menor en adolescentes que en niños y la exposición a la dosis normalizada de SN-38 y SN-38G fue de 52% y 105% mayor en adolescentes que en niños, respectivamente. El clearance de irinotecan fue mayor y el valor de la exposición de la dosis normalizada para SN-38, SN-38G y APC fueron menores en la población pediátrica que en la población adulta.<sup>186, 187</sup>

Un análisis farmacocinético de población de irinotecan se realizó en 83 niños y adolescentes con rhabdomyosarcoma refractario o con recaída, tumor neuroectodermal primitivo (PNET) incluyendo meduloblastoma o neuroblastoma recibiendo 600 mg/ m<sup>2</sup> de irinotecan como infusión de 1 hora, una vez cada 3 semanas, como parte del estudio fase II. Valores medios para el clearance de irinotecan y ABC demostraron amplia variabilidad inter e intra-individual y fueron similares a los determinados a las mismas dosis en el estudio pediátrico europeo fase I.<sup>186, 187</sup>

*Género:* Aparentemente, la farmacocinética del irinotecan no es influida por el género.<sup>138</sup>

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

*Insuficiencia Hepática:* (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**). El clearance de irinotecan está disminuida en pacientes con disfunción hepática, mientras que la exposición relativa al metabolito activo SN-38 está aumentada. La magnitud de esos efectos es proporcional al grado de deterioro hepático, medidos por los aumentos en las concentraciones séricas de bilirrubina total y transaminasas.<sup>92, 93</sup>



*Insuficiencia Renal:* La influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del irinotecan, no ha sido evaluada (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**).

### 5.3 Información de Seguridad Preclínica

#### *Toxicología*

La toxicidad intravenosa aguda del irinotecan en animales se muestra abajo en la Tabla 14.<sup>142,143</sup> Se observó letalidad después de dosis intravenosas únicas de irinotecan, de aproximadamente 111 mg/kg en ratones y 73 mg/kg en ratas (aproximadamente 2,6 y 3,4 veces la dosis humana recomendada de 125 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente). La muerte se vio precedida por cianosis, temblores, distrés respiratorio y convulsiones. Los estudios de toxicidad subaguda, mostraron que el irinotecan afecta los tejidos de proliferación celular rápida (médula ósea, epitelio intestinal, timo, bazo, ganglios linfáticos y testículos).<sup>142, 152</sup>

<b>Tabla 14: Toxicidad aguda de Irinotecan (IV) en animales.</b>	
Especies	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Ratón	132-134
Rata	84-85
Perro	40-80

#### *Carcinogenicidad / Mutagenicidad*

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

Ni el irinotecan, ni el SN-38, fueron no mutagénicos en el ensayo *in vitro* de Ames.<sup>154</sup> Sin embargo, en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica de células de hámster Chinos, el irinotecan produjo un incremento significativo en la incidencia de aberraciones cromosómicas, en forma dependiente de la concentración.<sup>155</sup> Adicionalmente, en el ensayo *in vivo* de micronúcleo de ratón, una sola dosis intraperitoneal de irinotecan 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.<sup>156</sup>

### *Reproducción*

No se observaron efectos adversos significativos sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo general, después de la administración intravenosa de irinotecan en dosis de hasta 6,0 mg/kg/día en ratas.<sup>157</sup> Sin embargo, después de la administración de dosis múltiples diarias de irinotecan, se evidenció atrofia de los órganos reproductores masculinos, tanto en roedores con 20 mg/kg (que en estudios separados produjo una  $C_{m\acute{a}x}$  y un ABC para el irinotecan de alrededor de 5 veces y 1 vez, respectivamente, los valores correspondientes observados en pacientes que recibieron 125 mg/m<sup>2</sup>), como en perros<sup>149</sup> con 0,4 mg/kg (que en estudios separados produjo una  $C_{m\acute{a}x}$  y un ABC para el irinotecan de alrededor de la mitad y 1/15<sup>o</sup>, respectivamente, los valores correspondientes observados en pacientes que recibieron 125 mg/m<sup>2</sup>).

La radiactividad relacionada con el <sup>14</sup>C-irinotecan atravesó la placenta de ratas, después de la administración intravenosa de 10 mg/kg<sup>158</sup> (que en estudios separados produjo una  $C_{m\acute{a}x}$  y un ABC para el irinotecan de alrededor de 3 y 0,5 veces, respectivamente, de los valores correspondientes a pacientes recibiendo 125 mg/m<sup>2</sup>). El irinotecan fue teratogénico en ratas, en dosis superiores a 1,2 mg/kg/día<sup>159</sup> (que en estudios separados produjo una  $C_{m\acute{a}x}$  y un ABC para el irinotecan de alrededor de 2/3 y 1/40<sup>o</sup>, respectivamente, de los valores correspondientes a pacientes recibiendo 125 mg/m<sup>2</sup>) y en conejos en 6 mg/kg/día<sup>160</sup> (alrededor de la mitad de la dosis semanal recomendada para humanos expresada en mg/m<sup>2</sup>). Los efectos teratogénicos incluyeron varios tipos de anomalías externas, viscerales y esqueléticas. El irinotecan 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.<sup>161</sup>

## **6. DETALLES FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de Excipientes**

Sorbitol, ácido láctico, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyectables, c.s.

### **6.2 Incompatibilidades**

No se le deben añadir otros fármacos a la solución de la infusión.

### **6.3 Período de eficacia**





36 meses, almacenado a no más de 25°C. Protegido de la luz.

#### **6.4 Precauciones Especiales de Almacenaje**

*Mezclas Diluidas.* La solución es física y químicamente estable hasta por 24 horas a temperatura ambiente y en iluminación ambiental fluorescente. Las soluciones para Inyección diluidas en solución de dextrosa 5% y almacenadas a temperatura refrigerada, protegidas de la luz, son física y químicamente estables durante 48 horas. No se recomienda la refrigeración de las mezclas efectuadas con solución de cloruro de sodio 0,9% para Inyección, debido a una baja y esporádica incidencia de partículas visibles. Debido a la posible contaminación microbiana durante la dilución, se recomienda usar la mezcla dentro de las 24 horas siguientes a la preparación si se mantiene refrigerada o dentro de las 6 horas siguientes si se mantiene a temperatura ambiente. La congelación de los viales o las mezclas de irinotecan pueden resultar en precipitación de la droga y por ello se debe evitar.

#### **6.5 Naturaleza y Contenido del Envase**

Estuche de cartulina impreso que contiene frasco ampolla de polipropileno color ámbar, etiquetado, con tapón de goma de halobutil y sello de aluminio con cubierta plástica flip off.

#### **6.6 Instrucciones para el Uso y Manipulación**

##### **Preparación**

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

##### **Manipulación**

Al igual que con otras drogas anticancerosas potencialmente tóxicas, se debe ser muy cuidadoso en la manipulación y preparación de las soluciones para infusión del irinotecan. Se recomienda el uso de guantes. Si el irinotecan entra en contacto con la piel, lavarla rápida y exhaustivamente con agua y jabón. Si el irinotecan entra en contacto con membranas mucosas, lavarlas exhaustivamente con agua.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar materia particulada y cambio de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Se debe inspeccionar el contenido de los viales para determinar materia particulada y repetir la inspección nuevamente cuando se extraiga el producto desde el vial hacia la jeringa.



**PFIZER CHILE S.A.  
DEPARTAMENTO MÉDICO  
CERRO EL PLOMO 5680, TORRE 6, PISO 16, LAS CONDES, SANTIAGO.  
TELÉFONO: 2-22412035**

**Documento de referencia empleado para actualizar CDS versión 13.0**



## 7. REFERENCIAS.

1. Dietz AJ, et al. A phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in metastatic colorectal carcinoma refractory to previous 5-fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy (protocol M/6475/0001). Upjohn Technical Report 7216-95-007, December 1, 1995a.

*Rothenberg ML, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. J Clin Oncol 1996;14:1128-1135.*

2. Dietz AJ, et al. A multicenter, phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in metastatic colorectal carcinoma refractory to previous 5-fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy (protocol M/6475/0003R). Upjohn Technical Report 7216-95-008, December 1, 1995b.

*Pitot HC, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1997;15(8):2910-2919.*

3. Dietz AJ, et al. A multicenter, open-label, phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in patients with 5-fluorouracil (5-FU)-refractory colorectal cancer (protocol M/6475/0006). Upjohn Technical Report 7216-95-010, December 1, 1995c.

*Rothenberg ML, et al. A multicenter, phase II trial of weekly irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated colorectal cancer. Cancer 1999;85:786-795.*

4. Bugat R, Essermeant S. A multicentric, open label phase II trial with irinotecan- hydrochloride (CPT-11) in patients with inoperable advanced colorectal cancer previously treated or not with adjuvant or palliative 5-FU-based chemotherapy (study number CPT 205). Bellon Rhône-Poulenc Rorer Technical Report, November 25, 1994.

*Rougier P, et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil based chemotherapy. J Clin Oncol 1997;15:251-260.*

*Armand JP, et al. CPT-11 (irinotecan) in the treatment of colorectal cancer. EurJCancer 1995;31:1283-1287.*

*Rougier P, Bugat R. CPT-11 in the treatment of colorectal cancer: clinical efficacy and safety profile. Semin Oncol 1996;23(1 suppl 3):34-41.*

5. Von Hoff DD, et al. Irinotecan (CPT-11) therapy for patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CRC): overall results of FDA-reviewed pivotal US clinical trials. Proceedings of ASCO 1997; 16:228a [Abstract 803]

6. Blanc Ch, Cote C, Guilloux E, Awad L. Open-label confirmatory multicentre phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in patients with 5-FU-resistant colorectal cancer (study number: RP 64174A-V-222). Bellon Rhône-Poulenc Rorer Technical Report, February 29, 1996.

*Shimada Y, et al. Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 1993; 11(5):909-913.*



7. Jacques C. A randomized phase III multicenter trial comparing irinotecan hydrochloride trihydrate plus best supportive care to best supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer after failure of treatment with 5-fluorouracil. Rhône-Poulenc Rorer Study Report, Protocol RP64174A V-301, 17 October 1997a.  
*Cunningham D, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352:1413-1418.*
8. Jacques C, Rougier P, Bleiberg H. A randomized phase III multicenter trial comparing irinotecan hydrochloride trihydrate as single agent to best estimated chemotherapy regimen in patients with metastatic colorectal cancer after failure of 5-fluorouracil-containing regimen (study number RP64174V-302). Rhône-Poulenc Rorer Final Study Report, 3 October 1997b.  
*Rougier P, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998;352:1407-1412. 1998;352:1407-1412.*
9. Rothenberg ML, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) 250 mg/m<sup>2</sup> given every-other-week in previously treated colorectal cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:284a [Abstract 1092].
10. Miller LL, Elfring G. Influence of baseline serum bilirubin level on the likelihood of grade 3/4 neutropenia during Camptosar™ (irinotecan, CPT-11) therapy for previously treated colorectal cancer. Pivotal trials data update supporting change in package insert. Submitted to the FDA 29 September 1997. Pharmacia & Upjohn Study Report a0017476, November 25, 1997.
11. Miller LL, Schaaf LJ, Petit RG, Murphy TC, Elfring G. Phase I trial to determine the maximum tolerated dose of irinotecan hydrochloride (CPT-11) using a once-every-three-week dosing schedule in patients with advanced solid tumor malignancies. Final Report of the Trial M/6475/0024. Pharmacia & Upjohn Study Report 9850051, March 17, 1998a.
12. Miller LL, Locker P, Schaaf L, Elfring G. Cholinergic symptoms following irinotecan hydrochloride (CPT-11) infusion: Clinical trials update supporting a change in the CAMPTOSAR package insert. Pharmacia & Upjohn Study Report a0010171, March 17, 1998b.
13. Miller LL, Elfring G, Locker P, Compton L. Irinotecan Hydrochloride (CPT-11) pivotal trials in patients with previously treated colorectal cancer: Efficacy response variables and survival data supporting a change in the CAMPTOSAR package insert. Pharmacia & Upjohn Study Report a0010169, March 23, 1998c.
14. Pazdur R, et al. Age as a risk factor in irinotecan (CPT-11) treatment of 5-FU-refractory colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1997, 16:260a [Abstract 921].
15. Petit RG, Rothenberg ML, Mitchell EP, Compton LD, Miller LL. Cholinergic symptoms following CPT-11 infusion in a phase II multicenter trial of 250 mg/m<sup>2</sup> irinotecan (CPT-11) given every two weeks. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16:268a [Abstract 953].
16. Saltz LB, et al. Weekly irinotecan (CPT-11), leucovorin (LV), and fluorouracil (FU) is superior to daily X5 LV/FU in patients (PTS) with previously untreated metastatic colorectal cancer (CRC). Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:233a [Abstract 898].



17. Douillard JY, et al. A randomized phase III trial comparing irinotecan (IRI) +5FU/folinic acid (FA) to the same schedule of 5FU/FA in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) as front line chemotherapy (CT). Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18 [Abstract 899].
18. Dietz AJ, Von Hoff DD, Ragual RH, Miller LL. A multicenter, phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in metastatic colorectal carcinoma not previously treated with systemic chemotherapy (protocol M/6475/0003N). Upjohn Technical Report 7216-95-015, December 1, 1995.
19. Dietz AJ, Von Hoff DD, Albert DG, Wolf DL, Locker PK, Miller LL. A phase II, open-label study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in patients with metastatic colorectal cancer not previously treated with chemotherapy or radiotherapy (protocol M/6475/0010). Upjohn Technical Report 7216-95-012, December 1, 1995.
20. Miller LL, et al. A phase III, randomized, controlled clinical trial of irinotecan HCl CPT-11) alone, combined irinotecan HCl and 5-fluorouracil plus leucovorin, and 5-fluorouracil plus leucovorin alone in patients with untreated metastatic colorectal cancer. Document number: a0057133. September 28, 1999.
21. Rougier Ph. A randomised phase III multicentre trial comparing irinotecan hydrochloride trihydrate (CPT-11) in combination with 5-fluorouracil and folinic acid (5-FU/FA) to the same schedule of 5-FU/FA in first line palliative chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Study RP64174V-303. March 26, 1999.
22. Nakai H, et al. An early phase II study of CPT-11 for primary lung cancer. Jpn J Cancer Chemother 1991;18(4):607-612.
23. Negoro S, et al. A phase II study of CPT-11, a camptothecin derivative, in patients with primary lung cancer. Jpn J Cancer Chemother 1991;18(6):1013-1019.
24. Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A Y, et al. A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1992;10(1):16-20.
25. Douillard JY, et al. Phase II study of CPT-11 (irinotecan) in non small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 1995;14:365 [Abstract 1118].
26. Baker L, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:461a [Abstract 1658].
27. Masuda N, et al. A phase II trial of combination of CPT-11 and cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 1998;78(2):251-256.
28. Mori K, et al. Phase II study irinotecan and infusional cisplatin with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16:476a [Abstract 1714].
29. Jagasia M, et al. Preliminary results of a multicenter phase II trial of weekly cisplatin (CDDP) and irinotecan (CPT-11) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:510a [Abstract 1967].



30. Ueoka H, et al. Fractionated administration of cisplatin (CDDP) and irinotecan (CPT-11) in patients with stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer (NSCLC): a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:525a [Abstract 2026].
31. Devore R, et al. Phase II study of irinotecan plus cisplatin in patients with advanced non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2710-2720.  
  
Devore R, et al. Irinotecan plus cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology* 1998; 12(8)[sup 6]:79-83.
32. Niho S, et al. Randomized multicenter phase III trial of irinotecan (CPT-11) and cisplatin (CDDP) versus CDDP and vindesine (VDS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:492a [Abstract 1897].
33. Masuda N, et al. Randomized trial comparing cisplatin (CDDP) and irinotecan (CPT-11) versus CDDP and vindesine (VDS) versus CPT-11 alone in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), a multicenter phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:459a [Abstract 1774].
34. DeVore R, et al. Phase II trial of irinotecan (CPT-11) plus cisplatin (CDDP) in advanced NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:466a [Abstract 1674].
35. Persons DA, et al. Tumor lysis syndrome and acute renal failure after treatment of non-small-cell lung carcinoma with combination irinotecan and cisplatin. *Am J Clin Oncol* 1998;21(4):426-429.
36. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, Matsui K, Takifuji N, Kudoh S, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1225-1229.
37. Negoro S, et al. Phase II study of CPT-11, new camptothecin derivative, in small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10:241 [Abstract 822].
38. Le Chevalier T, et al. A phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients (pts) with small cell lung cancer (SCLC) progressing after initial response to first-line chemotherapy (CT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:450a [Abstract 1617].
39. Kudoh S, et al. Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(3):1068-1074.
40. DeVore RF, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated small-cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:451a [Abstract. 1736].
41. Takeuchi S, et al. An early phase II study of CPT-11 for gynecologic cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1991;18(4):579-584. [Japanese publication; English abstract].
42. Takeuchi S, et al. A late phase II study of CPT-11 on uterine cervical cancer and ovarian cancer. Research groups of CPT-11 in gynecologic cancers. *Jpn J Cancer Chemother* 1991;18(10):1681-1689.[Japanese publication; English abstract].
43. Verschraegen CF, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1997;15(2):625-631.



44. Irvin WP, et al. A phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1998;82:328-333.
45. Look KY, et al. A phase II trial of CPT-11 in recurrent squamous carcinoma of the cervix: a gynecology oncology group study. *Gynecol Oncol* 1998;70:334-338.
46. Sugiyama T, et al. Multicentric phase II trial of irinotecan (CPT-11) and cisplatin as first-line chemotherapy in recurrent or advanced cervical cancer: Japan CPT-11 study group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:352a [Abstract 1360].
47. Chevallier B, et al. Phase II trial of CPT-11 in advanced cervical carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:267 [Abstract 737].
48. Kumagai S, et al. Combination therapy with irinotecan and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:378a [Abstract 1458].
49. Sugiyama T, et al. Is CPT-11 useful as a salvage chemotherapy for recurrent ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:378a [Abstract 1347].
50. Ogawa N, Taguchi T. Clinical studies with CPT-11: the Japanese experience. *Ann Oncol* 1992;3(1):118.
51. Sugiyama T, et al. Combination of irinotecan hydrochloride (CPT-11) and cisplatin as a new regimen for patients with advanced ovarian cancer. *Nippon Sanka fujinka Gakkai Zasshi* 1996;48:827-834. [Japanese publication; English abstract].
52. Sugiyama T, et al. Irinotecan (CPT-11) combined with cisplatin in patients with refractory or recurrent ovarian cancer. *Cancer Letters* 1998;128:211-218.
53. Katsumata N, et al. Phase I trial of irinotecan (CPT-11) and carboplatin (CBDCA) in advanced ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:364a [Abstract 1406].
54. Maenpaa J, et al. Docetaxel and CPT-11 for recurrent ovarian cancer – a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:363a [Abstract 1403].
55. Sakata Y, et al. An early phase II study of CPT-11 in patients with advanced gastrointestinal cancer. *J Jpn Soc Cancer Ther* 1992;27(12):2028-2035 [Japanese publication; English abstract].
56. Futatsuki K, et al. Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in patients with recurrent or advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1994;21(7):1033-1038 [Japanese publication; English abstract].
57. Kambe M, et al. A late phase II study on irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:198 [Abstract 584].
58. Shirao K, et al. Phase I-II study of irinotecan hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(3):921-927.
59. Boku N, et al. Phase II study of a combination of CDDP and CPT-11 in metastatic gastric cancer: CPT-11 study group for gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:264a [Abstract 936].



60. Ajani JA, et al. Phase II study of CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced gastric and GE junction carcinomas. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:241a [Abstract 927].
61. Hecht JR, Parson M, Rosen LS. A phase II trial of irinotecan (CPT-11) in patients with adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:287a [Abstract 1100].
62. Egner JR, et al. CPT-11 at 320 mg/m<sup>2</sup> caused excessive toxicity in patients (pts) with advanced adenocarcinoma (ACA) of the stomach (S) or gastroesophageal junction (GJ); a northern central cancer treatment group trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:282a [Abstract 1084].
63. Ilson D, et al. Phase II trial of weekly irinotecan+ cisplatin in advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:259a [Abstract 994].
64. Henning Kohne C, et al. Final results of a phase II trial of CPT-11 in patients with advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:258a [Abstract 993].
65. Yamao T, et al. Phase I/II study of irinotecan combined with mitomycin C in patients with advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:306a [Abstract 1174].
66. Enzinger PC, et al. A phase II trial of cisplatin and irinotecan in patients with advanced esophageal cancer. Proc AM Soc Clin Oncol 1998;17:282a [Abstract 1085].
67. Ilson D, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in patients with advanced esophageal cancer. J Clin Oncol 1999;17(10):3270-3275.  
*Ilson D, et al. A phase II trial of cisplatin and irinotecan in patients with advanced esophageal cancer. Chemotherapy Foundation symposium XVI: Innovative Cancer Therapy for Tomorrow. New York City. November 11-13, 1998 [Abstract 24].*
68. Taguchi T, et al. An early phase II study of CPT-11 (irinotecan hydrochloride) in patients with advanced breast cancer. Jpn J Cancer Chemother 1994;21(1):83-90. [Japanese publication; English abstract].
69. Taguchi T, et al. A late phase II study of CPT-11 (irinotecan hydrochloride) in patients with advanced breast cancer. Jpn J Cancer Chemother 1994;21(7):1017-1024. [Japanese publication; English abstract].
70. Bonnetterre J, et al. A phase II study of a new camptothecin analogue CPT-11 in previously treated advanced breast cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol 1993;12:94 [Abstract 179].
71. Ishihara K, et al. An early phase II study of CPT-11 (irinotecan hydrochloride) in patients with skin malignancies. Skin Cancer 1992;7(3):382-388.
72. Ikeda S, et al. A late phase II study of CPT-11 (irinotecan hydrochloride) in patients with squamous cell carcinoma and malignant melanoma. Skin Cancer 1993;8(3):503-513.
73. Ohno R, et al. An early phase II study of CPT-11 (irinotecan hydrochloride) in patients with hematological malignancies. Jpn J Cancer Chemother 1994; 21(1):75-82.
74. Ota K, et al. Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in the treatment of malignant lymphoma and acute leukemia. Jpn J Cancer Chemother 1994; 21(7):1047-1055.





75. Ohno R, et al. An early phase II study of CPT-11: a new derivative of camptothecin, for the treatment of leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 1990;8(11):1907-1912.
76. Wagener DJ, et al. Phase II trial of CPT-11 in patients with advanced pancreatic cancer, an EORTC early clinical trials group study. *Ann Oncol* 1995;6:129-132.
77. Sakata Y, et al. A late phase II study of CPT-11, irinotecan hydrochloride, in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1994;21(7):1039-1046.
78. Friedman HS, et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1516-1525.
79. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria manual. Version 2.0, June 1, 1999.  
*Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 23, 1998.*
80. Rothenberg ML, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001; 19(18):3801-3807.  
*Rothenberg ML et al. Deaths associated with irinotecan + bolus 5-fluorouracil/leucovorin report of an independent panel. Princeton, NJ July 14-16, 2001. Final Report July 25, 2001.*
81. Oncology Drug Advisory Committee (ODAC) Brochure. Therapy of Colorectal Cancer with Combination Regimens of CAMPTOSAR® (Irinotecan, CPT-11), 5-Fluorouracil, and Leucovorin. NDA 20-571, December 6, 2001.
82. Arkhipov A. Supportive document for the preparation of the core data sheet for CAMPTOSAR (irinotecan) regarding postmarketing surveillance. Pharmacia & Upjohn, Corporate Pharmacovigilance, US. September 2, 1999.
83. Orr ST, Aisner J. Performance status assessment among oncology patients: a review. *Cancer Treat Reports* 1986;70(12):1423-1429.  
*Eastern Cooperative Oncology Group. ECOG Performance Status Scale. March 25, 1998*
84. Itabashi M. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): teratology and reproduction studies of CPT-11 (DQ-2805), teratology study in rats. Upjohn Technical Report 7219-94-009, April 11, 1994.  
*Itabashi M, et al. Reproduction and developmental toxicity studies of CPT-11 (2<sup>nd</sup> report). Study on administration of the test substance during the period of organogenesis in rats. The Clinical Report 1990;24(14)7275-7304*
85. Itabashi M. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): administered intravenously to pregnant rabbits during the period of fetal organogenesis. Upjohn Technical Report 7219-94-006, April 8, 1994.  
*Itabashi M, et al. Reproduction and developmental toxicity studies of CPT-11 (4<sup>th</sup> report). Study on administration of the test substance during the period of organogenesis in rabbits. The Clinical Report 1990;24(14)7324-7336.*



86. Hakusui H, et al. Tissue distribution and placental transfer of [<sup>14</sup>C]CPT-11 (U-101440E) following single intravenous administration to pregnant female Wistar rats (Daiichi Study No. AE-1290). Upjohn Technical Report 7256-94-115, December 29, 1994.  
*Hakusui H et al. Studies on the metabolic fate of CPT-11 (5): transfer into the fetuses in rats. Yakubutsu Dotai 1991;6(2):151-164.*
87. NDA 20-571 Safety Update Report. March 1996.
88. Ophèle. A. Periodic Safety Update Report (PSUR #9) for Irinotecan for the time period 6 Nov 2000 to 5 Nov 2001. Aventis Pharma, Global Pharmacovigilance & Epidemiology. February 2002.
89. Abigeres D, et al. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan hydrochloride administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13:210-221.
90. Saltz LB, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2959-2967.
91. Saltz LB, et al. Phase I clinical and pharmacological study of weekly cisplatin combined with weekly irinotecan in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3858-3865.
92. Irinotecan (CPT-11) Phase I Study in Refractory Solid Tumor Patients with Hepatic Dysfunction. Pharmacia and Upjohn Final Study Report (Protocol M-6475-0017-SR), 20 January 2004.
93. Phase I Trial of the Administration of CPT-11 in Cancer Patients Suffering from Cancer with Deteriorated Liver Function Tests. Aventis Final Study Report (Protocol RP64174A-V-113 [F-108]), 22 February 2001.
94. Dennequin Henriette M.D. Aventis Clinical Overview, CAMPTO – Irinotecan hydrochloride, Overview of cases of Fatal Interstitial Lung Disease. 18 August 2004.
95. A Phase II Trial of Irinotecan in Children With Refractory Solid Tumors: A Children's Oncology Group (COG) Study – A Preliminary Report. Pharmacia Clinical Study Report, # 440E-ONC-0020-222; COG Protocol P9761, 12 November 2003.
96. A Phase II “Up-Front Window Study” of Irinotecan (CPT-11) Followed By Multimodal, Multiagent Therapy For Selected Children and Adolescents With Newly Diagnosed Stage 4/Clinical Group IV Rhabdomyosarcoma: An IRS-V Study, A Preliminary Report on the “Up-Front Window” Single-Agent Irinotecan (SAI) Treatment. Pharmacia Clinical Study Report, # 440E-ONC-0020-207; COG Protocol D9802, 27 February 2004.
97. Murry DJ, et al. Influence of Phenytoin on the Disposition of Irinotecan: A Case Report. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* February 2002; 24(2): 130-133.
98. Kuhn JG. Influence of Anticonvulsants on the Metabolism and Elimination of Irinotecan. *Oncology* August 2002; 16 (8 Suppl):33-40.
99. Friedman HS, et al. Irinotecan Therapy in Adults With Recurrent or Progressive Malignant Glioma. *Journal of Clinical Oncology* May 1999; 17(5):1516-1525.



100. Crews KR, et al. Altered Irinotecan Pharmacokinetics in Pediatric High-Grade Glioma Patients Receiving Enzyme-inducing Anticonvulsant Therapy July 2002; 8:2202-2209.
101. Mathijssen R HJ, et al. Altered irinotecan metabolism in a patient receiving phenytoin. *Anti-Cancer Drugs* 2002;13:139-140.
102. Cloughesy TF, et al. Two Studies Evaluating Irinotecan Treatment for Recurrent Malignant Glioma Using an Every-3-Week Regimen. *Cancer Supplement* May 1, 2003; 97(9):2381-2386.
103. Semiond D, Sanderink G. Effect of cytochrome CYP 3A4 inducers/inhibitors on the pharmacokinetics of irinotecan, May 2003.
104. Kehrer D FS, et al. Modulation of Irinotecan Metabolism by Ketoconazole. *Journal of Clinical Oncology* July 15, 2002; 20(14):3122-3129.
105. Mathijssen R HJ, et al. Effects of St. John's Wort on Irinotecan Metabolism. *Journal of the National Cancer Institute* August 21, 2002; 94(16):1247-1249.
106. Izzo A.A. Drug Interactions with St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): a review of the clinical evidence. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004; 42(3):139-148.
107. 107.Reyataz<sup>TM</sup> (atazanavir) package insert. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2003 Jun.
108. Dennequin Henriette M.D. Aventis Clinical Overview, CAMPTO – Irinotecan hydrochloride, Overview of cases of hyponatremia. 18 August 2004.
109. Slichenmyer WJ, et al. The current status of camptothecin analogues as antitumor agents. *J Natl Cancer Institute* 1993;85(4):271-91.
110. Maxwell A, Gellert M. Mechanistic aspects of DNA topoisomerases. *Adv Protein Chem* 1986; 38:69-107.
111. Mattem MR, et al. Relationship between the intracellular effects of camptothecin and the inhibition of DNA topoisomerase I in cultured L1210 cells. *Cancer Res* 1987; 47: 1793-8.
112. Tanizawa A, et al. Comparison of topoisomerase I inhibition, DNA damage, and cytotoxicity of camptothecin derivatives presently in clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(11):836-42.
113. Creemers GJ, et al. Topoisomerase I inhibitors: Topotecan and irinotecan. *Cancer Treat Rev* 1994; 20(1):73-96.
114. Kawato Y, et al. Bioactivation of CPT-11 (U-101440E) to the active metabolite SN-38 in vitro. Comparison of rat, dog and human tissues. Upjohn Technical Report 7256-94-147, February 15, 1995.  
*Kawato Y, et al. Production of SN-38, a main metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, and its species and tissue specificities. Yakubutsu Dotai* 1991; 6(6): 899-907
115. Kuno A, Hara Y. Conversion of CPT-11 (U-101440E) into SN-38 in human tissues. Upjohn Technical Report 7256-94-121, January 18, 1995.



- Kono A, Hara Y. Conversion of CPT-11 into SN-38 in human tissues. *Jpn J Cancer Chemother* 1991; 18(12): 2175-8.
116. Slatter JG, et al. Uptake and metabolism of CPT-11 (U-101440E) by human hepatocytes in primary culture. Upjohn Technical Report 7256-95-095, July 17, 1996.
  117. Slatter JG, et al. In vitro bioactivation of the anticancer agent CPT-11 to SN-38 by human hepatic microsomal carboxylesterases. Upjohn Technical Report 7256-95-090, April 30, 1996.
  118. Hosokawa M, Suga T. Metabolic activation of CPT-11 (U-101440E) by hepatic microsome carboxylesterase. Upjohn Technical Report 7256-94-146, January 26, 1995.  
*Satoh T, et al. Metabolic activation of CPT-11; 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-carbonyloxycamptothecin, a novel antitumor agent, by carboxylesterase. Biol Pharm Bull* 1994; 17(5): 662-4.
  119. Matsumoto K. Inhibitory effect of camptothecin derivatives on DNA topoisomerase I (Topo I). Upjohn Technical Report 7252-95-011, April 3, 1995.
  120. Kawato Y, et al. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res* 1991; 51(16):4187-91.
  121. Yoshida A, et al. DNA damage and cell killing by camptothecin and its derivative in human leukemia HL-60 cells. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84(5):566-73.
  122. Matsumoto K, et al. Antitumor activity of CPT-11 administered intravenously against human tumor xenografts in nude mice. Upjohn Technical Report 7252-95-009, April 3, 1995.  
*Kawato Y, et al. Antitumor activity of a camptothecin derivative, CPT-11, against human tumor xenografts in nude mice. Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 28(3): 192-8.
  123. Matsumoto K, et al. Cell-killing kinetics of CPT-11 against a cultured human tumor cell line. Upjohn Technical Report 7252-95-013, April 10, 1995.
  124. Yokokura T, Nagata H. Studies on the inhibitory effect of CPT-11 and its related compounds against cell proliferation in culture. Upjohn Technical Report 7252-95-025, April 19, 1995.
  125. Yokokura T, Nagata H. Effect of CPT-11 on cell proliferation and cell cycle. Upjohn Technical Report 7252-95-024, April 19, 1995.
  126. Mitsui I, et al. Final report. In vitro growth-inhibitory effect of DQ-2805. Upjohn Technical Report 7252-95-016, April 10, 1995.
  127. Mitsui I, et al. Final report. In vitro study on cell killing action of DQ-2805. Upjohn Technical Report 7252-95-015, April 10, 1995.
  128. Aiba K, et al. Antitumor effect of SN-38, active form of CPT-11, on human colorectal cancer cell line. *Jpn J Cancer Chemother* 1994; 21(10): 1601-6.
  129. Suzuki W, Hakusui H. In vitro human protein binding of CPT-11 (DQ-2805). Upjohn Technical Report 7256-94-129, January 23, 1995.



130. Kuhn JG. Pharmacokinetic evaluation of CPT-11 and SN-38 (protocol M/6475/0027; Besselaar protocol GHBA-393B). Upjohn Technical Report 7215-95-030, September 29, 1995.
- Rothenberg ML, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of weekly CPT-11. J Clin Oncol 1993; 11(11): 2194-204.*
131. Rivory LP, et al. Kinetics of the in vivo interconversion of the carboxylate and lactone forms of irinotecan (CPT-11) and of its metabolite SN-38 in patients. *Cancer Res 1994; 54(24): 6330-3.*
132. Sasaki Y, et al. Pharmacological correlation between total drug concentration and lactones of CPT-11 and SN-38 in patients treated with CPT-11. *Jpn J Cancer Res 1995; 86(1): 111-6.*
133. Fujii H, et al. Blood kinetics of the lactone form of CPT-11 and SN-38. *Jpn J Clin Pharmacol Ther 1994; 25(1): 55-6.*
134. Gupta E, et al. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea (protocol M/6475/0008). Upjohn Technical Report 7215-95-032, September 25, 1995.
- Gupta E, et al. Metabolic fate of irinotecan in humans: Correlation of glucuronidation with diarrhea. Cancer Res 1994; 54(14): 3723-5.*
135. Donehower RC. Pharmacokinetics of CPT-11 and SN-38: phase I study of irinotecan hydrochloride administered every three weeks in selected patients with carcinoma (protocol M/6475/0026; Besselaar protocol GHBA392B). Upjohn Technical Report 7215-95-033, September 29, 1995.
- Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacological study of the novel topoisomerase I inhibitor 7-ethyl-10-(4-(1-piperidino)-1-piperidino) carbonyloxycamptothecin (CPT-11) administered as a ninety-minute infusion every 3 weeks. Cancer Res 1994; 54(2): 427-36.*
136. Hokusui H, et al. Metabolic fate of CPT-11: phase I study of CPT-11 in cancer patients (study report DM111). Upjohn Technical Report 7215-95-031, September 25, 1995.
- Taguchi T, et al. Phase I clinical study of CPT-11. Jpn J Cancer Chemother 1990; 17(1): 115-20.*
137. Schaaf LJ, et al. Pharmacokinetics of CPT-11 and SN-38: a multicenter, phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in metastatic colorectal carcinoma refractory to previous 5-fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy (M/6475/0001). Upjohn Technical Report 7215-95-034, October 23, 1995.
138. Schaaf LJ, et al. Pharmacokinetics of CPT-11 and SN-38: a multicenter, open-label, phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in patients with 5-fluorouracil (5-FU)-refractory colorectal cancer (M/6475/0006). Upjohn Technical Report 7215-95-035, October 24, 1995.
139. Rivory LP, Robert J. Identification and kinetics of a glucuronide metabolite of SN-38 in human plasma after administration of the camptothecin derivative irinotecan. *Cancer Chemother Pharmacol 1995; 36: 176-9.*



140. Lokiec F, et al. Pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in human blood, bile, and urine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 36(1):79-82.
141. A Pediatric Phase I and Pharmacokinetic Study of Irinotecan (CPT-11): A Preliminary Report. Pharmacia Clinical Study Report, Protocol 98-6475-178; Texas Children's Cancer Center #H6957, 03 November 2003.
- Kerr JK, Berg SL, Klenke RA, Kline N. A Phase I Study of Irinotecan in Pediatric Patients. Proc Amer Soc Clin Oncol 2000; 19: abst #780.*
142. Ono Y. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): acute toxicity study of DQ-2805 (CPT-11) in mice and rats. Upjohn Technical Report 7219-94-018, April 11, 1994.
- Ono Y, et al. Acute toxicity study of CPT-11 in mice, rats and dogs. The Clinical Report 1990;24(14): 7185-95.*
143. Ono Y. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): acute toxicity study of DQ-2805 (CPT-11) in beagle dogs. Upjohn Technical Report 7219-94-020, April 11, 1994.
- Ono Y, et al. Acute toxicity study of CPT-11 in mice, rats and dogs. The Clinical Report 1990; 24(14): 7185-95.*
144. Sekiguchi M. Submitted by Ratke CC, Stout CL. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): subacute toxicity study of DQ-2805 intravenously administered to rats for 4 weeks. Upjohn Technical Report 7219-94-021, April 11, 1994.
- Sekiguchi M, et al. Four-week subacute intravenous toxicity study of CPT-11 in rats. The Clinical Report 1990; 24(14): 7196-216.*
145. Ono Y. Submitted by Ratke CC, Stout CL. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): subacute toxicity study of DQ-2805 (CPT-11) intravenously administered to rats for 28 days with recovery tests. Upjohn Technical Report 7219-94-022, April 11, 1994.
146. Takahashi M. Submitted by Ratke CC, Stout CL. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): A chronic toxicity study of repeated intravenous doses of CPT-11 administered to rats for 6 months with a 1-month recovery period. Upjohn Technical Report 7219-94-007, April 11, 1994.
147. Ono Y. Submitted by Ratke CC, Stout CL. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): subacute toxicity study of DQ-2805 (CPT-11) intravenously administered to beagle dogs for 2 weeks-comparison with camptothecin. Upjohn Technical Report 7219-94- 014, April 11, 1994.
148. Ratke CC, et al. U-101440E: a fourteen-day oral and intravenous dose toxicokinetic study in female beagle dogs. Upjohn Technical Report 7227-94-019, November 14, 1994.
149. Ono Y. Submitted by Ratke CC, Stout CL. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): subacute toxicity study of DQ-2805 (CPT-11) intravenously administered to beagle dogs for 28 days. Upjohn Technical Report 7219-94-015, April 11, 1994.
- Yoshiyuki O, et al. Four-week subacute intravenous toxicity study of CPT-11 in dogs. The Clinical Report 1990; 24(14): 7219-32.*



150. Harling RJ. Submitted by Ratke CC, Stout CL. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): intravenous toxicity study in beagle dogs. Upjohn Technical Report 7219-94-016, April 11, 1994.
151. Kamada S. Submitted by Ratke CC, Stout CL. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): the toxicity of repeated intravenous doses of DQ-2805 (CPT-11) administered to beagle dogs for 26 weeks. Upjohn Technical Report 7219-94-001, 24 February 1995.
152. Inage F. Submitted by Ratke CC, Stout CL. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): toxicity study in beagle dogs intravenously treated with DQ-2805 (CPT-11) injection-comparison between single and split-dose methods. Upjohn Technical Report 7219-94-017, April 11, 1994.
153. Yoshida T. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): carcinogenicity study of CPT-11 (DQ-2805) in rats by intravenous, intermittent administration for 104 weeks. Upjohn Technical Report 7219-94-105, September 12, 1994.
154. Shimada H. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): mutagen study of DQ-2805, reverse mutation assay. Upjohn Technical Report 7219-94-004, April 8, 1994.
- Shimada H, et al. Mutagenicity studies of CPT-11, a new anticancer drug. The Clinical Report 1990; 24(14) 7357-66.*
155. Shimada H. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): mutagen study of DQ-2805, chromosomal aberration test with mammalian cells in culture (*in vitro cytogenetics*). Upjohn Technical Report 7219-94-005, April 8, 1994.
- Shimada H, et al. Mutagenicity studies of CPT-11, a new anticancer drug The Clinical Report 1990; 24(14): 7357-66.*
156. Shimada H. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): mutagenicity study of DQ-2805, micronucleus test. Upjohn Technical Report 7219-94-003, April 8, 1994.
- Shimada H, et al. Mutagenicity studies of CPT-11, a new anticancer drug. The Clinical Report 1990; 24(14): 7357-66.*
157. Itabashi M. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): teratology and reproduction studies of CPT-11 (DQ-2805), fertility study in rats. Upjohn Technical Report 7219-94-008, April 11, 1994.
- Itabashi M, et al. Reproduction and developmental toxicity studies of CPT-11 (1<sup>st</sup> report). Study on administration of the test substance prior to and in the early stages of pregnancy in rats. The Clinical Report 1990; 24(14): 7263-74.*
158. Hakusui H, et al. Tissue distribution and placental transfer of [<sup>14</sup>C]CPT-11 (U-101440E) following single intravenous administration to pregnant female Wistar rats (Daiichi Study No. AE-1290). Upjohn Technical Report 7256-94-115, December 29, 1994.
- Hakasui H, et al. Studies on the metabolic fate of CPT-11 (5): transfer into the fetuses in rats. Yakubutsu Dotai 1991; 6(2): 151-64.*
159. Itabashi M. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): teratology and reproduction studies of CPT-11 (DQ-2805), teratology study in rats. Upjohn Technical Reports 7219-94-009, April 11, 1994.



- Itabashi M, et al. Reproduction and developmental toxicity studies of CPT-11 (2<sup>nd</sup> report). Study on administration of the test substance during the period of organogenesis in rats. The Clinical Report 1990;24(14): 7275-304.*
160. Itabashi M. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): administered intravenously to pregnant rabbits during the period of fetal organogenesis. Upjohn Technical Report 7219-94-006, April 8, 1994.
- Itabashi M, et al. Reproduction and developmental toxicity studies of CPT-11 (4<sup>th</sup> report). Study on administration of the test substance during the period of organogenesis in rabbits. The Clinical Report 1990; 24(14): 7324-36.*
161. Itabashi M. U-101440 (DQ-2805, CPT-11): teratology and reproduction studies of CPT-11 (DQ-2805) peri- and postnatal study in rats. Upjohn Technical Report 7219- 94-002, April 8, 1994.
- Itabashi M, et al. Reproduction and developmental toxicity studies of CPT-11 (3<sup>rd</sup> report). Study on administration of the test substance during the perinatal and lactation period in rats. The Clinical Report 1990;24(14): 7305-23.*
162. Addendum to the Expert Report on the clinical documentation, in patients with impaired hepatic function. D. Larrey, February, 2001.
163. Ophèle, Agnes. Global Pharmacovigilance and Epidemiology (GPE) Safety Review Report for CAMPTO (irinotecan), Anaphylactic/Anaphylactoid reactions, January 15, 2002.
164. McEvoy GK, Ed. Loperamide Hydrochloride. American Hospital Formulary Service (AHFS) 2004 Drug Information Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2004.
165. Rothenberg ML, et al. Mortality Associated With Irinotecan Plus Bolus Fluorouracil/Leucovorin: Summary Findings of an Independent Panel. Journal of Clinical Oncology, September, 2001. 19(18): 3801-3807.
166. Anónimo. Irinotecan Hydrochloride Monograph. *Martindale Online – The Complete Drug Reference – Drug Knowledge and Healthcare Series*: Thomson Micromedex Corporate Solutions; 2004; pg. 2.
167. Camus, Philippe M.D, Professor. Adverse pulmonary effects in patients treated with irinotecan. February 1, 2002.
168. Ali, M.Rellos, P, Cox, TM. Hereditary fructose intolerance. Journal of Medical Genetics, May 1998. 35(5): 353-65.
169. Cox TM. Aldolase B and fructose intolerance. FASEB Journal, January, 1994. 8(1): 62-71.
170. European Commission Guidelines dated July 2003: Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use (CPMP 263/00 Final).
171. Sanderink, G. Pharmacokinetic Expert Report. February 16, 2001.
172. Fleming, N.W., et al. Neuromuscular blocking action of suxamethonium after antagonism of edrophonium, pyridostigmine or neostigmine. British Journal of Anaesthesia 1996; 77: 492-495.





173. Ophele, Agnes. Global Pharmacovigilance and Epidemiology (GPE) Safety Review Report for CAMPTO (irinotecan), Colitis, January 15, 2002.
174. Periodic Safety Update Report (PSUR) No. 5 for Irinotecan for the time period 06Nov97 to 05May98. Rhone-Poulenc Rorer S.A. July 5, 1998.
175. Periodic Safety Update Report (PSUR) No. 1 for Irinotecan for the time period 01Jan96 to 05May96. Rhone-Poulenc Rorer S.A. July 5, 1996.
176. Periodic Safety Update Report (PSUR) No. 4 for Irinotecan for the time period 06 May97 to 05Nov97. Rhone-Poulenc Rorer S.A. January 19, 1998.
177. Ophele, Agnes. Global Pharmacovigilance and Epidemiology (GPE) Safety Review Report for CAMPTO (irinotecan). Review of cases of pancreatitis and pancreatic enzymes, October 2000.
178. Ophele, Agnes. Global Pharmacovigilance and Epidemiology (GPE) Safety Review Report for CAMPTO (irinotecan). Overdose, March 16, 2001.
179. Wolf DL, Cisar L, McGovren JP, Gaylor SK. Irinotecan (CPT-11): Phase 2, open-label, prospective evaluation of age as a risk factor for development of toxicities in subjects with 5-fluorouracil-refractory colorectal cancer. Clinical Study Report for protocol M/6475/0037. Pfizer Inc. 24 May 2005.
180. Wallis N. Clinical Expert Report. Camptosar (irinotecan) Injection and Pancreatitis. Safety and Risk Management. Pfizer Inc. 25 January 2006.
181. CAMPTO<sup>®</sup> (irinotecan hydrochloride injection) SmPC Update. Type II Variation FR/H/108/001-002/II/026. Common Technical Document (CTD) Modules 1, 2, 3, 4, 5. Pfizer, Inc. 06-December-2005.
182. Multicentre Phase III Open Label Randomised Trial Comparing CPT-11 in Combination with a 5-FU/FA Infusional Regimen to the Same 5-FU/FA Infusional Regimen Alone as Adjuvant Treatment of Stage II and III Colon Cancer. Safety Report XRP 4174B-307 (previously RP 64174 V-307). Pfizer, Inc. 21-June-2005.
183. Cumulative Overview of Cardiac Ischemia Cases. CAMPTO IV: AFSSAPS Request April 2005 - Cardiac Ischemia. Pfizer, Inc. 20-June-2005.
184. Sinclair ML, Wallis N. Megacolon Reported With Use Of Irinotecan. Safety Analysis Report. Safety and Risk Management. Pfizer, Inc. 21-April-2006.
185. Prior Approval Supplement. Manufacturing Process: Drug Substance: Change In The Route Of Synthesis Of A Drug Substance. Camptosar<sup>®</sup> Injection (Irinotecan Hydrochloride) (NDA 20-571). Addition Of A New Route Of Synthesis For Irinotecan Hydrochloride Drug Substance (Pfizer Process). Pfizer Global Manufacturing, Pfizer, Inc. May 2005.
186. CTD Module 2.5. Descripción clínica. CAMPTO (Irinotecan), concentrate solution for infusion. EU work sharing project on paediatric data. Pfizer, Inc. 03-April-2006.



187. Oprea C. Phase I Study of Irinotecan in Malignant, Refractory or Relapsed Children' Solid Tumors. Final Study Report RP64174V-107. Aventis Pharma Research and Development. 23-July-2004.
188. A Phase II Study of Irinotecan (CPT-11) in Children and Adolescents with Relapsed or Refractory Rhabdomyosarcoma or Central Nervous System Primitive Neuroectodermal Tumors or Neuroblastoma. Clinical Study Report XRP4174H-241. Aventis Pharma SA. 29-November-2004
189. CAMPTO<sup>®</sup> (irinotecan hydrochloride injection) SmPC Update. Type II Variation FR/H/108/001-002/II/028. Common Technical Document (CTD) Modules 1, 2, 3, 4, 5. Pfizer, Inc. 12 July 2006.
190. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). MMWR 2005; 51 (RR-2): 1-36.
191. Rosenbaum EH, Cohen RA, & Glatstein HR. Vaccination of a patient receiving immunosuppressive therapy for lymphosarcoma. JAMA 1966; 198:737-40.
192. Allison J. Methotrexate and small pox vaccination (letter). Lancet 1968; 2:1250.
193. Hu, Z. et al. A Mechanistic Study on altered Pharmacokinetics of Irinotecan by St. John's Wort. Current Drug Metabolism, 2007, 8:157-71.
194. EMEA 2005 Scientific Discussion, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/17199204en6.pdf> accessed 17 July 2007.
195. Reich L. Clinical Expert Report. Camptosar (irinotecan) Injection and Hiccups.Safety and Risk Management. Pfizer Inc. 13 April 2007.
196. Reich L. Clinical Expert Report. Camptosar (irinotecan) Injection and Hepatic Laboratory Abnormalities. Safety and Risk Management. Pfizer Inc. 11 April 2007.
197. Reich L. Racanelli T. 2.5 Clinical Overview. A Clinical Expert Report to support safety revisions to the irinotecan product label (addition of speech disorders). Safety and Risk Management, Pfizer Inc. May 2009.
198. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. N Eng J Med 2009; 360(14):1408-17.
199. CAMPTO<sup>®</sup> (irinotecan hydrochloride injection) SmPC Update. Type II Variation FR/108/02/II/37. Common Technical Document (CTD) Modules 1, 2. 13October-2008.
200. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomized controlled trial. Lancet 2007; 370:135-42.
201. Reinacher-Schick AC, Kubicka S, Freier W, et al. Activity of the combination of bevacizumab (Bev) with capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) or capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) in ad-



vanced colorectal cancer (ACRC): A randomized phase II study of the AIO Colorectal Study Group (AIO trial 0604). *J Clin Oncol* 2008; 26 (May 20 suppl; abstr 4030).

202. Lincoff A, Racanelli T. 2.5 Clinical Overview. A Clinical Expert Report To Support Safety Revisions to the Irinotecan Product Label (Warning/Precaution for Patients With Reduced UGT1A1 Activity). Pfizer Inc. April 2010.
203. Denlinger CS, Blanchard R, Xu L. Pharmacokinetic analysis of irinotecan plus bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 65:97–105.
204. Clinical Overview. A Clinical Expert Report to Support Safety Revisions to the Irinotecan Product Label (Camptosar/Avastin Interaction Statement). Pfizer Inc. April 2012.
205. 2.5 Clinical Overview. Coadministration of irinotecan with CYP3A4 and/or UGT1A1 inhibitors. Pfizer Inc. May 2014.