



Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia N° 09 - 2022



IRINOTECAN Y RIESGO DE NEUTROPENIA Y DIARREA EN PACIENTES CON POLIMORFISMO EN EL GEN UGT1A1

Irinotecan, es un fármaco antineoplásico utilizando en combinación o en monoterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado o metastásico ¹. EsSalud dispone de Irinotecan en la presentación farmacéutica de solución inyectable de 100mg/5ml.

Recientemente, **la agencia reguladora de Italia (AIFA)** ha elaborado un material informativo dirigido a los profesionales de salud indicando sobre la **reducción de la dosis inicial de Irinotecan en pacientes con variantes en el gen UGT1A1** ². Al respecto, variantes alélicas como UGT1A1*28 (Síndrome de Gilbert) y UGT1A1*6 presentan una reducción de la función del gen UGT1A1 entre un 30 – 70%, de modo que, induce una acumulación del metabolito activo de irinotecan llamado SN-38, conllevando a un **aumento del riesgo de toxicidad por dicho fármaco que causa comúnmente neutropenia grave y diarrea** ³.

Así, diferentes estudios indican que los alelos 28* y 6* son factores predictores de estos problemas de seguridad previo al tratamiento con irinotecan ^{4,5}. Bajo este contexto, se recomienda iniciar con una dosis menor en estos pacientes, sin embargo, la ficha técnica no ha establecido una dosis recomendable, sosteniendo que toda modificación debe tener como base la tolerancia del paciente a la terapia oncológica bajo una monitorización intensiva. No obstante, algunos estudios plantean que una dosis menor a 125 mg/m² podría beneficiar a esta población ^{6,7}.

Si bien estos problemas de seguridad se describen en la ficha técnica de irinotecan. Es necesario realizar farmacovigilancia activa a este grupo de pacientes, dado que en el Perú no tenemos acceso inmediato a la genotipificación que en otros países es usada. De este modo, se logrará asistir oportunamente a los pacientes ante cualquier evento adverso asociado a irinotecan, logrando optimizar la eficacia de la terapia oncológica.

Finalmente, recordamos a los profesionales de salud que, ante cualquier problema de seguridad relacionado con Irinotecan, agradecemos notificarla al **Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial o al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud)** a través del link (<https://n9.cl/db73>) o Anexo 4.

En este marco, **El Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI – EsSalud)** recomienda a los profesionales de salud lo siguiente:

Educar al paciente que ante signos o síntomas de neutropenia (fiebre, escalofríos o sudoración, tos, dificultad para respirar, dolor abdominal o rectal), así como la aparición de diarrea deben ser informados inmediatamente.

Iniciar con dosis reducidas de irinotecan en pacientes que presenten algún polimorfismo que pueda influir en el metabolismo de irinotecan.

Monitorizar el aumento de la dosis en relación a la tolerancia del paciente al tratamiento con irinotecan.

22 de marzo del 2022

1. FICHA TECNICA IRINOTECAN HOSPIRA 20 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 22 de marzo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65899/FT_65899.html
2. Direct communication with healthcare professionals on Irinotecan medicinal products [Internet]. [citado 22 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.aifa.gov.it/en/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-a-base-di-irinotecan>
3. Argevani L, Hughes C, Schuh MJ. Dosage Adjustment of Irinotecan in Patients with UGT1A1 Polymorphisms: A Review of Current Literature. *Innov Pharm*. 31 de julio de 2020;11(3):10.24926/iip.v11i3.3203.
4. Hulshof EC, de Witth M, de Man FM, Creemers G-J, Deiman BALM, Swen JJ, et al. UGT1A1 genotype-guided dosing of irinotecan: A prospective safety and cost analysis in poor metaboliser patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990, febrero de 2022;162:148-57.
5. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med*. 28 de febrero de 2017;10:61-8.
6. Hu Z-Y, Yu Q, Zhao Y-S. Dose-dependent association between UGT1A1*28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhoea: a meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990, julio de 2010;46(10):1856-65.
7. Zhang X, Yin J-F, Zhang J, Kong S-J, Zhang H-Y, Chen X-M. UGT1A1*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. julio de 2017;80(1):135-49.