

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CLORHIDRATO DE IRINOTECAN
Forma farmacéutica:	Solución para infusión IV
Fortaleza:	20 mg/mL
Presentación:	Estuche por un vial de vidrio ámbar con 2 ó 5 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Solan, India.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Solan, India.
Número de Registro Sanitario:	M-05-087-L01
Fecha de Inscripción:	24 de mayo de 2005
Composición:	
Cada mL contiene:	
Clorhidrato de irinotecan (eq. a 21,41 mg de clorhidrato de irinotecan trihidratado)	20,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Irinotecan está indicado como componente del tratamiento de primera línea en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorina en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Irinotecan está indicado para pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto cuya enfermedad haya recidivado o progresado después del tratamiento inicial a base de 5-fluorouracilo.

Contraindicaciones:

Irinotecan está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a algún excipiente de la formulación.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Diarrea y reacciones colinérgicas

La diarrea temprana (se produce durante o dentro de las primeras horas de administrado el irinotecan) es usualmente transitoria y con poca frecuencia severa. Puede ser acompañada por síntomas colinérgicos de rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo diaforesis, rubor e hiperperistaltismo intestinal que puede causar calambres abdominales. Puede aparecer bradicardia también. La diarrea temprana y otros síntomas colinérgicos pueden prevenirse o tratarse. Considerar la administración profiláctica o terapéutica de 0,25 mg a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que se encuentre clínicamente contraindicada). Es de esperar que estos síntomas ocurran más frecuentemente con más altas dosis de irinotecan.

La diarrea tardía (se produce posterior a las 24 horas de administrado irinotecan) puede ser prolongada y comprometer la vida del paciente, puede conducir a deshidratación, desequilibrio electrolítico o sepsis. La diarrea tardía grado 3-4 ocurrió en el 23-31% de los pacientes que recibieron dosis semanales. En los estudios clínicos, el tiempo medio hasta el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días con dosificación de 3 semanas y de 11 días con dosificación semanal. La diarrea tardía puede ser complicada por colitis, ulceración, sangrado, íleo, obstrucción e infección. Se han reportado casos de megacolon y perforación intestinal. Los pacientes deben tener loperamida fácilmente disponible para comenzar el tratamiento para la diarrea tardía. Comenzar la loperamida en el primer episodio de heces mal formadas o sueltas o al inicio más temprano de los movimientos intestinales más frecuentes de lo normal. Un régimen de dosificación para la loperamida es de 4 mg en el primer inicio de la diarrea tardía y luego 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente esté libre de diarrea durante al menos 12 horas. No se recomienda la administración de loperamida durante más de 48 horas consecutivas a estas dosis, debido al riesgo de íleo paralítico. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. Monitorear y reemplazar fluidos y electrolitos. Usar antibiótico para el íleo, fiebre o neutropenia severa. Los tratamientos semanales de quimioterapia posteriores deben retrasarse en los pacientes hasta el retorno de la función intestinal antes del tratamiento durante al menos 24 horas sin medicación anti-diarreica. Los pacientes deben ser tratados con irinotecan hasta la resolución de la obstrucción intestinal. Si se repiten las diarreas tardías de grado 2, 3 ó 4, las dosis posteriores de inyección de irinotecan deben disminuirse. Evitar diuréticos o laxantes en pacientes con diarrea.

Mielosupresión

Irinotecan puede causar mielosupresión grave. Se han producido infecciones bacterianas, virales y fúngicas en pacientes tratados con irinotecan.

Se han reportado muertes por sepsis después de neutropenia grave en pacientes tratados con irinotecan. En los estudios clínicos que evaluaron el esquema de dosificación semanal, se produjo fiebre neutropénica (neutropenia concurrente del grado 4 del NCI y fiebre de grado 2 o mayor) en el 3% de los pacientes; 6% de los pacientes recibieron G-CSF para el tratamiento de la neutropenia. Administrar antibiótico rápidamente para la neutropenia. Contar con irinotecan si se produce fiebre neutropénica o si el recuento total de neutrófilos cae $<1000/\text{mm}^3$. Deben reducirse las dosis posteriores de irinotecan después de la recuperación a un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1000/\text{mm}^3$.

Cuando se evaluó en los ensayos de administración semanal, la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 fue mayor en pacientes que recibieron irradiación pélvica/abdominal anterior que en aquellos que no habían recibido dicha irradiación (48% [13/27] frente a 24% [67/277], $p=0,04$). Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal están en mayor riesgo de mielosupresión grave después de la administración de irinotecan. En base a los escasos datos disponibles, no se recomienda la administración concomitante de irinotecan con irradiación.

Los pacientes con niveles basales de bilirrubina total sérica de 1,0mg/dL o más también tuvieron una mayor probabilidad de experimentar neutropenia de primer ciclo de grado 3 ó 4 que aquellos con niveles de bilirrubina inferiores a 1,0mg/dL (50% versus 18%; $p<0,001$).

Los pacientes con deficiencia de glucoronidación de la bilirrubina, como los que tienen síndrome de Gilbert, pueden estar en mayor riesgo de mielosupresión cuando se les administra irinotecan.

Pacientes con actividad reducida de UGT1A1

Los individuos que son homocigóticos para el alelo UGT1A1 * 28 (genotipo UGT1A1 7/7) tienen un riesgo aumentado de neutropenia después del inicio del tratamiento con irinotecan. En un estudio de 66 pacientes que recibieron un solo agente de irinotecan (350mg/m² una vez cada 3 semanas), la incidencia de neutropenia de grado 4 en los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1* 28 fue del 50%, y en los pacientes heterocigotos para este alelo (genotipo UGT1A1 6/7) la incidencia fue del 12,5%. No se observó neutropenia de grado 4 en pacientes homocigóticos para el alelo de tipo salvaje (genotipo UGT1A1 6/6).

En un estudio prospectivo (N=250) para investigar el papel del polimorfismo UGT1A1*28 en el desarrollo de toxicidad en los pacientes tratados con irinotecan (180mg/m²) en combinación con 5-FU/leucovorina en perfusión, la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1 *28 fue del 4,5%, y en pacientes heterocigóticos para este alelo la incidencia fue del 5,3%. Se observó neutropenia de grado 4 en el 1,8% de los pacientes homocigóticos para el alelo de tipo salvaje.

En otro estudio en el que 109 pacientes fueron tratados con irinotecan (100-125 mg/m²) en combinación con 5FU/LV en bolo, la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28 fue de 18,2%, y en pacientes heterocigóticos para este alelo, la incidencia fue del 11,1%. Se observó neutropenia de grado 4 en el 6,8% de los pacientes homocigóticos para el alelo de tipo salvaje.

Cuando se administra en combinación con otros agentes, o como agente único, una reducción en la dosis inicial de al menos un nivel de irinotecan, debe ser considerada para los pacientes que se sabe son homocigóticos para el alelo UGT1A1*28. Sin embargo, la reducción de la dosis precisa en esta población de pacientes se desconoce y las modificaciones de dosis siguientes deben considerarse basado en la tolerancia de cada paciente al tratamiento.

Prueba de UGT1A1

Se dispone de una prueba de laboratorio para determinar el estado UGT1A1 de los pacientes. La prueba puede detectar los genotipos UGT1A1 6/6, 6/7 y 7/7.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas. Discontinuar irinotecan en caso de reacción anafilactoide.

Deterioro de la función renal/Insuficiencia renal

Se han identificado raros casos de deterioro de la función renal y de insuficiencia renal aguda, generalmente en pacientes que tuvieron agotamiento del volumen a causa de vómitos y/o diarreas graves.

Toxicidad pulmonar

Se han producido eventos similares a la enfermedad pulmonar intersticial (IPD), incluyendo casos fatales, en pacientes que recibieron irinotecan (combinado y como monoterapia) para el tratamiento del cáncer de colon y otros tumores avanzados sólidos. En el caso de que apareciera un inicio y sin explicación de síntomas pulmonares nuevos o progresivos tales como disnea, tos y fiebre, se deberá interrumpir el irinotecan y la quimioterapia y realizar una evaluación diagnóstica. Si se diagnostica DPI, se debe interrumpir el tratamiento con irinotecan y otros agentes para la quimioterapia y se deberá instituir un tratamiento adecuado según sea necesario.

Toxicidad del régimen de 5 días

Fuera de un estudio clínico bien diseñado, la inyección de irinotecan no debe usarse en combinación con un régimen de 5-FU/LV administrado durante 4-5 días consecutivos cada 4 semanas debido a reportes de toxicidad incrementada, incluyendo muertes tóxicas.

Aumento de la toxicidad en pacientes con estado funcional 2

En los pacientes que recibieron irinotecan /5-FU/LV ó 5-FU/LV en los ensayos clínicos, se observaron tasas más altas de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolia, discontinuidad del tratamiento de primer ciclo y muertes tempranas en pacientes con un estado basal de 2 que en pacientes con un estado basal de 0 ó 1.

Toxicidad embriofetal

Basado en su mecanismo de acción y hallazgos en animales, irinotecan puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, la administración intravenosa de irinotecan durante el período de organogénesis resultó en mortalidad embriofetal y teratogenicidad en animales embarazadas con exposiciones menores que la exposición humana basada en el área bajo la curva (ABC) en la dosis clínica de 125 mg/m². Aconsejar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para el feto.

Se les debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas y utilizar anticoncepción altamente efectiva durante el tratamiento con irinotecan y durante 6 meses luego de la dosis final. Se les debe aconsejar a los pacientes hombres con pareja femenina con potencial reproductivo utilizar condones durante el tratamiento y durante 3 meses luego de la dosis final de irinotecan.

Pacientes con Insuficiencia hepática

El uso de irinotecan en pacientes con insuficiencia hepática significativa no ha sido establecido. En los ensayos clínicos de cualquier esquema de dosificación, irinotecan no fue administrado a los pacientes con bilirrubina sérica > 2.0 mg/dL, o transaminasas > 3 veces del límite superior normal si no había metástasis hepática o transaminasas > 5 veces del límite superior normal con metástasis hepática. En los ensayos clínicos del esquema de dosificación semanal, los pacientes con niveles de bilirrubina sérica total de base moderadamente elevados (1.0 a 2.0 mg/dL) tenían significativamente mayor probabilidad de experimentar neutropenia de grado 3 o 4 en el primer ciclo, que aquellos con niveles de bilirrubina que eran menores a 1.0 mg/dL (50% [19/38] versus 18% [47/226]; p<0.001)

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene 45 mg de sorbitol en 1 ml. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo con irinotecan. Sin embargo, se administró a ratas una dosis intravenosa de Irinotecan 2 mg/kg o 25 mg/kg una vez a la semana durante 13 semanas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo una C_{max} y una ABC de irinotecan que fueron de alrededor de 7,0 veces y 1,3 veces los valores respectivos en pacientes a los que se les administró 125 mg/m² en forma semanal) con una subsecuente observación durante 91 semanas. En estas condiciones, hubo una significativa tendencia lineal a la dosis en cuanto a la incidencia combinada de pólipos estromales endometriales del cuerno uterino y sarcomas estromales endometriales. Ni Irinotecan ni su metabolito activo SN-38 demostraron ser mutagénicos en ensayos Ames *in vitro*. Irinotecan resultó ser clastogénico en ensayos *in vitro* (aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino) e *in vivo* (ensayo de micronúcleos en ratones).

No se observaron efectos adversos importantes en la fertilidad ni en el rendimiento general reproductivo después de la administración intravenosa de irinotecan en dosis de hasta 6 mg/kg/día en ratas y conejos. Sin embargo, se observó atrofia de los órganos reproductores masculinos después de dosis múltiples diarias de irinotecan, tanto en roedores con 20 mg/kg (que en estudios separados produjo valores de C_{\max} y ABC de Irinotecan 5 y 1 veces, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes que recibieron 125 mg/m² semanalmente) y en perros con 0,4 mg/kg (que en estudios separados produjo una C_{\max} y ABC de Irinotecan 1/2 y 1/15to veces, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes que recibieron 125 mg/m² en forma semanal).

Uso pediátrico

No se ha establecido la eficacia de irinotecan en pacientes pediátricos. Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos de un solo brazo. Se incluyeron 170 niños con tumores sólidos refractarios en un estudio de fase 2 en el cual se administraron 50 mg/m² de Irinotecan en forma de infusión durante 5 días consecutivos cada 3 semanas. Cincuenta y cuatro (54) pacientes (31,8%) desarrollaron neutropenia de grado 3-4. La neutropenia se complicó con la fiebre en 15 (8,8%) pacientes. Se observó diarrea de grado 3-4 en 35 (20,6%) pacientes. Este perfil de eventos adversos fue comparable al informado en la población adulta. En el segundo estudio de fase 2 participaron 21 niños con rhabdomyosarcoma no tratado previamente que recibieron 20 mg/m² de Irinotecan en forma de infusión durante 5 días consecutivos las semanas 0, 1, 3 y 4. A este tratamiento con un único agente le siguió un tratamiento multimodal. La inscripción de pacientes para la fase de tratamiento con Irinotecan como único agente se suspendió debido a la alta tasa (28,6%) de progresión de la enfermedad y de muertes precoces (14%). El perfil de eventos adversos de este estudio fue diferente al que se observó en los adultos; los eventos de grado 3 ó 4 más significativos fueron deshidratación en 6 pacientes (28,6%) asociada con hipocalcemia grave en 5 pacientes (23,8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%); además, se informó infección de grado 3-4 en 5 pacientes (23,8%) (en todos los ciclos de tratamiento e independientemente de la relación causal).

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de Irinotecan y de SN-38 en 2 estudios pediátricos de tumores sólidos con niveles de dosis de 50 mg/m² (infusión de 60 min, n=48) y 125 mg/m² (infusión de 90 min, n=6). El clearance de Irinotecan (media \pm SD) fue de 17,3 \pm 6,7 L/h/m² con la dosis de 50 mg/m² y de 16,2 \pm 4,6 L/h/m² con la dosis de 125 mg/m², el cual es comparable con el de los adultos. Los valores del ABC del SN-38 normalizados a la dosis fueron comparables entre los adultos y los niños. Se ha observado una mínima acumulación de irinotecan y de SN-38 en niños que recibieron regímenes de dosis diarias (diariamente x 5 cada 3 semanas o diariamente x 5 x 2 semanas, cada 3 semanas).

Uso geriátrico

Los pacientes mayores a 65 años deben ser cuidadosamente monitoreados debido al mayor riesgo de esta población a desarrollar diarrea tardía. La dosis inicial de irinotecan en pacientes mayores a 70 años para el régimen de una dosis cada 3 semanas debería ser de 300 mg/m².

La frecuencia por edad de la diarrea tardía grado 3 y 4 significativamente mayor en los pacientes \geq 65 años de edad que en los pacientes < 65 años de edad (40% versus 34%; p=0,002). En otro estudio de 183 pacientes tratados con un esquema semanal, la frecuencia de grado 3 o 4 de diarrea tardía en pacientes \geq 65 años de edad fue del 28,6% y en pacientes <65 años de edad fue del 23,9%.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de irinotecan. Por lo tanto, utilizar con precaución en pacientes con función renal alterada. No se recomienda el uso de irinotecan en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento de irinotecan está disminuido en pacientes con insuficiencia hepática, mientras que la exposición al metabolito activo SN-38 está aumentada en relación con la de los pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro del hígado, medido por elevaciones en las concentraciones totales de bilirrubina y transaminasa. Por lo tanto, se deberá tener cuidado cuando se administra irinotecan a pacientes con insuficiencia hepática. La tolerabilidad de irinotecan en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina superior a 2 mg/dl) no se ha evaluado lo suficiente, y no se pueden hacer recomendaciones para la dosificación.

Efectos indeseables:

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas comunes ($\geq 30\%$) observadas en estudios clínicos de tratamientos combinados son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, constipación, anorexia, mucositis, neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia), anemia, trombocitopenia, astenia, fiebre, infección, bilirrubina anormal y alopecia.

Las reacciones adversas comunes ($\geq 30\%$) observadas en los estudios clínicos del tratamiento con un solo agente son: náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, constipación, anorexia, neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia), anemia, astenia, fiebre, pérdida de peso corporal y alopecia.

Tratamiento de primera línea combinado

Un total de 955 pacientes con cáncer colorrectal metastático recibieron regímenes recomendados de irinotecan en combinación con 5-FU/LV, 5-FU/LV como dosis única o irinotecan solo. En dos estudios de fase 3, 370 pacientes recibieron irinotecan en combinación con 5-FU/LV, 362 pacientes recibieron 5-FU/LV como dosis única, y 223 pacientes recibieron irinotecan solo.

En el estudio 1, 49 pacientes (7,3%) murieron dentro los 30 días posteriores al tratamiento: 21 (9,3%) recibieron irinotecan en combinación con 5-FU/LV, 15 (6,8%) recibieron 5-FU/LV solo y 13 (5,8%) recibieron irinotecan solo. Las muertes potencialmente relacionadas con el tratamiento ocurrieron en 2 (0,9%) de los pacientes que habían recibido irinotecan en combinación con 5-FU/LV (2 casos de fiebre neutropénica/sepsis), 3 (1,4%) de los pacientes que habían recibido 5-FU/LV como dosis única (1 caso de fiebre neutropénica/sepsis, 1 caso de sangrado del SNC por trombocitopenia, y 1 caso desconocido), y 2 (0,9%) pacientes que habían recibido irinotecan en forma de dosis única (2 casos de fiebre neutropénica). Se reportaron muertes por causas diferentes durante los 60 días dentro del primer tratamiento por 15 (6,7%) pacientes que habían recibido irinotecan en combinación con 5-FU/LV, en 16 (7,3%) pacientes que recibieron 5-FU/LV solo y en 15 (6,7%) pacientes que recibieron irinotecan solo. Se reportaron casos de discontinuidad del tratamiento como consecuencia de la presencia de eventos adversos en 17 (7,6%) pacientes que habían recibido irinotecan en combinación con 5-FU/LV, en 14 (6,4%) pacientes que recibieron 5-FU/LV como dosis única, y en 26 (11,7%) pacientes que recibieron irinotecan en forma de dosis única.

En el estudio 2, 10 (3,5%) pacientes murieron dentro los 30 días del último tratamiento: 6 (4,1%) recibieron irinotecan en combinación con 5-FU/LV, y 4 (2,8%) recibieron 5-FU/LV como dosis única. Se registró una muerte potencialmente relacionada con el tratamiento, que ocurrió en un paciente que había recibido irinotecan en combinación con 5-FU/LV (0,7%, sepsis neutropénica). Se observaron muertes por causas diferentes, durante los 60 días del primer tratamiento, en 3 (2,1%) pacientes que habían recibido irinotecan en combinación con 5-FU/LV, y 2 (1,4%) pacientes que recibieron 5-FU/LV como dosis única. Se reportaron casos de discontinuidad del tratamiento como consecuencia de la presencia

de eventos adversos en 9 (6,2%) pacientes que habían recibido irinotecan en combinación con 5-FU/LV, y en 1 (0,7%) paciente que había recibido 5-FU/LV como dosis única.

Los eventos adversos clínicamente más significativos entre los pacientes que recibieron una terapia basada en irinotecan fueron: diarrea, náuseas, vómitos, neutropenia y alopecia. Los eventos adversos más significativos en pacientes que recibieron 5-FU/LV fueron: diarrea, neutropenia, fiebre neutropénica y mucositis. En el estudio 1, se registraron casos de neutropenia de grado 4, fiebre neutropénica (definida como fiebre de grado 2 y neutropenia de grado 4), y mucositis, que ocurrieron con menor frecuencia en los regímenes de dosis semanales de irinotecan/5-FU/LV que en los regímenes de dosis mensuales de 5-FU/LV.

Las tablas 6 y 7 describen los eventos adversos clínicamente relevantes reportados en los estudios 1 y 2, respectivamente.

Tabla 6. Estudio 1: Porcentaje (%) de pacientes que experimentaron eventos adversos clínicamente relevantes en terapias combinadas *

EVENTOS ADVERSOS	ESTUDIO 1					
	Irinotecan + Bolo de 5-FU/LV administrado en forma semanal durante 4 semanas, cada 6 semanas N=225		Bolo de 5-FU/LV administrado en forma diaria durante 5 días, cada 4 semanas N=219		Irinotecan administrado en forma semanal durante 4 semanas, cada 6 semanas N=223	
	Grado 1-4	Grado 3 & 4	Grado 1-4	Grado 3 & 4	Grado 1-4	Grado 3 & 4
Valores totales de eventos adversos	100	53,3	100	45,7	99,6	45,7
GASTROINTESTINALES:						
Diarrea tardía	84,9	22,7	69,4	13,2	83,0	31,0
Diarrea grado 3	-	15,1	-	5,9	-	18,4
Diarrea grado 4	-	7,6	-	7,3	-	12,6
Diarrea temprana	45,8	4,9	31,5	1,4	43,0	6,7
Náuseas	79,1	15,6	67,6	8,2	81,6	16,1
Dolor abdominal	63,1	14,6	50,2	11,5	67,7	13,0
Vómitos	60,4	9,7	46,1	4,1	62,8	12,1
Anorexia	34,2	5,8	42,0	3,7	43,9	7,2
Constipación	41,3	3,1	31,5	1,8	32,3	0,4
Mucositis	32,4	2,2	76,3	16,9	29,6	2,2
HEMATOLÓGICOS:						
Neutropenia	96,9	53,8	98,6	66,7	96,4	31,4
Neutropenia grado 3	-	29,8	-	23,7	-	19,3

Neutropenia grado 4	-	24,0	-	42,5	-	12,1
Leucopenia	96,9	37,8	98,6	23,3	96,4	21,5
Anemia	96,9	8,4	98,6	5,5	96,9	4,5
Fiebre neutropénica	-	7,1	-	14,6	-	5,8
Trombocitopenia	96,9	2,6	98,6	2,7	96,0	1,7
Infección neutropénica	-	1,8	-	0	-	2,2
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO						
Astenia	70,2	19,5	64,4	11,9	69,1	13,9
Dolor	30,7	3,1	26,9	3,6	22,9	2,2
Fiebre	42,2	1,7	32,4	3,6	43,5	0,4
Infección	22,2	0	16,0	1,4	13,9	0,4
METABÓLICOS & NUTRICIONALES						
↑ Bilirrubina	87,6	7,1	92,2	8,2	83,9	7,2
DERMATOLÓGICOS						
Dermatitis exfoliativa	0,9	0	3,2	0,5	0	0
Rash	19,1	0	26,5	0,9	14,3	0,4
Alopecia †	43,1	-	26,5	-	46,1	-
RESPIRATORIAS						
Disnea	27,6	6,3	16,0	0,5	22,0	2,2
Tos	26,7	1,3	18,3	0	20,2	0,4
Neumonía	6,2	2,7	1,4	1,0	3,6	1,3
NEUROLÓGICAS						
Mareos	23,1	1,3	16,4	0	21,1	1,8
Somnolencia	12,4	1,8	4,6	1,8	9,4	1,3
Confusión	7,1	1,8	4,1	0	2,7	0
CARDIOVASCULAR						
Vasodilatación	9,3	0,9	5,0	0	9,0	0
Hipotensión	5,8	1,3	2,3	0,5	5,8	1,7
Eventos tromboembólicos‡	9,3	-	11,4	-	5,4	-

*La severidad eventos adversos se basa en NCI: National Cancer Institute, CTC: Common Toxicity Criteria (versión 1.0)

† Pérdida de cabello completa: grado 2

‡ Incluye: angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia de las extremidades inferiores, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, trastornos vasculares periféricos, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastornos vasculares.

Tabla 7. Estudio 2: Porcentaje (%) de pacientes que experimentaron eventos adversos clínicamente en terapias combinadas *

	ESTUDIO 2			
EVENTOS ADVERSOS	Irinotecan + 5-FU/LV Día de infusión 1 & 2, cada 2 semanas N=145	5-FU/LV Día de infusión 1 & 2, cada 2 semanas N=143		
	Grado 1-4	Grado 3 & 4	Grado 1-4	Grado 3 & 4
Valores totales de eventos adversos	100	72,4	100	39,2
GASTROINTESTINALES				
Diarrea tardía	72,4	14,4	44,8	6,3
Diarrea grado 3	-	10,3	-	4,2
Diarrea grado 4	-	4,1	-	2,1
Sme. Colinérgico†	28,3	1,4	0,7	0
Náuseas	66,9	2,1	55,2	3,5
Dolor abdominal	17,2	2,1	16,8	0,7
Vómitos	44,8	3,5	32,2	2,8
Anorexia	35,2	2,1	18,9	0,7
Constipación	30,3	0,7	25,2	1,4
Mucositis	40,0	4,1	28,7	2,8
HEMATOLÓGICOS				
Neutropenia	82,5	46,2	47,9	13,4
Neutropenia grado 3	-	36,4	-	12,7
Neutropenia grado 4	-	9,8	-	0,7
Leucopenia	81,3	17,4	42,0	3,5
Anemia	97,2	2,1	90,9	2,1
Fiebre neutropénica	-	3,4	-	0,7
Trombocitopenia	32,6	0	32,2	0
Infección neutropénica	-	2,1	-	0
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO				
Astenia	57,9	9,0	48,3	4,2
Dolor	64,1	9,7	61,5	8,4
Fiebre	22,1	0,7	25,9	0,7
Infección	35,9	7,6	33,6	3,5

METABÓLICOS & NUTRICIONALES				
↑ Bilirrubina	19,1	3,5	35,9	10,6
DERMATOLÓGICOS				
Síndrome manos & pies	10,3	0,7	12,6	0,7
Signos cutáneos	17,2	0,7	20,3	0
Alopecia‡	56,6	-	16,8	-
RESPIRATORIAS				
Disnea	9,7	1,4	4,9	0
CARDIOVASCULAR				
Hipotensión	3,4	1,4	0,7	0
Eventos tromboembólicos§	11,7	-	5,6	-

*La severidad de eventos adversos se basa en NCI: Nacional Cancer Institute, CTC: Common Toxicity Criteria (versión 1.0)

† Incluye: rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubefacción, calambres abdominales o diarrea (ocurren durante o tempranamente luego de la infusión)

‡ Pérdida de cabello completa: grado 2

§ Incluye: angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis, embolia en extremidades, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, desorden vascular periférico, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, desorden vascular.

Agente único en el tratamiento de segunda línea

Esquema de dosis semanal

En tres estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosis semanal, irinotecan fue administrado a 304 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto que había residido o progresado luego de recibir una terapia con 5-FU. Diecisiete de los pacientes murieron dentro de los 30 días su administración. En cinco casos (1,6%, 5/304) las muertes fueron consideradas potencialmente relacionadas con el fármaco. Estos cinco pacientes experimentaron una variedad de eventos médicos, que son efectos conocidos del irinotecan. Uno de estos pacientes murió de sepsis neutropénica sin fiebre. La fiebre neutropenia ocurrió en otros nueve pacientes (3,0%); estos pacientes se recuperaron con el cuidado de soporte.

Ciento diecinueve (39,1%) de los 304 pacientes fueron hospitalizados un total de 156 veces debido a los eventos adversos; 81 (26,6%) pacientes fueron hospitalizados debido a eventos considerados como relacionados con la administración de irinotecan. Las razones principales para la hospitalización relacionada con el fármaco fueron diarrea, con o sin náuseas y/o vómitos (18,4%); neutropenia/leucopenia con o sin diarrea y/o fiebre (8,2%) y náuseas y/o vómitos (4,9%).

Durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos subsiguientes se realizaron ajustes en las dosis de irinotecan en base a la tolerancia individual del paciente. La primera dosis de por lo menos uno de los ciclos se redujo en el 67% de los pacientes que habían iniciado los estudios con una dosis inicial de 125 mg/m². Para el 32% de los ciclos iniciados con 125mg/m² fue necesario reducir la dosis. Las razones más comunes para la disminución de la dosis fueron la diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece (4,3%) pacientes

suspendieron el tratamiento con irinotecan debido a los eventos adversos. Los eventos adversos que se detallan en tabla 8 se basan en la experiencia de los 304 pacientes que participaron en los tres estudios clínicos realizados, que fueron evaluados sobre un esquema de dosis semanal.

Tabla 8. Eventos adversos que se produjeron en > 10% de 304 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, previamente tratados *

Sistema corporal & eventos adversos	% de pacientes reportados	
	Grados del NCI 1-4	Grados del NCI 3&4
GASTROINTESTINALES		
Diarrea (tardía)†	88	31
7-9 deposiciones/día (grado 3)	-	(16)
≥ 10 deposiciones/día (grado 4)	-	(14)
Náuseas	86	17
Vómitos	67	12
Anorexia	55	6
Diarrea temprana ‡	51	8
Constipación	30	2
Flatulencia	12	0
Estomatitis	12	1
Dispepsia	10	0
HEMATOLÓGICOS		
Leucopenia	63	28
Anemia	60	7
Neutropenia	54	26
500 a <1000/mm ³ (grado 3)	-	(15)
<500/mm ³ (grado 4)	-	(12)
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO		
Astenia	76	12
Calambre abdominal/dolor	57	16
Fiebre	45	1
Dolor	24	2
Dolor de cabeza	17	1
Dolor de espalda	14	2
Escalofríos	14	0
Infección menor §	14	0

Edema	10	1
Agrandamiento abdominal	10	0
METABÓLICOS & NUTRICIONALES		
↓ peso corporal	30	1
Deshidratación	15	4
↑ fosfatasa alcalina	13	4
↑ SGTO	10	1
DERMATOLÓGICOS		
Alopecia	60	NA ††
Sudoración	16	0
Rash	13	1
RESPIRATORIOS		
Disnea	22	4
Tos	17	0
Rinitis	16	0
NEUROLÓGICOS		
Insomnio	19	0
Mareos	15	0
CARDIOVASCULARES		
Vasodilatación (enrojecimiento)	11	0

*Severidad de los eventos adversos basados en NCI: National Cancer Institute, CTC: Common Toxicity Criteria (versión 1.0)

† Ocurre > 24 horas después de la administración de irinotecan

‡ Ocurre ≤ horas de la administración de irinotecan

§ Principalmente, infecciones del tracto respiratorio superior

¶ No aplicable, pérdida de cabello completa: grado 2 NCI

Como agente único administrado cada 3 semanas

Un total de 535 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto cuya enfermedad había recurrido o progresado luego de la terapia previa basada en 5-FU participaron en los dos estudios de fase 3: 316 recibieron irinotecan, 129 recibieron 5-FU y 90 recibieron mejor tratamiento de soporte. Once (3,5%) de los pacientes tratados con irinotecan murieron dentro de los treinta días posteriores al tratamiento. En tres de los casos (1%, 3/316) las muertes estuvieron potencialmente relacionadas con la administración del fármaco y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea grado 4 y astenia, respectivamente. Un paciente (0,8%, 1/129) tratado con 5-FU murió dentro de los 30 días posteriores al tratamiento; y esta muerte se atribuyó a la diarrea grado 4.

Las hospitalizaciones debidas a eventos adversos severos (relacionados o no al estudio) ocurrieron en por lo menos una vez en el 60% de los pacientes (188/316) que recibieron irinotecan, en el 63% (57/90) de los pacientes que recibieron el mejor tratamiento de soporte, y en el 39% (50/129) de los pacientes que recibieron una terapia a base de 5-FU. El

8% de los pacientes tratados con irinotecan y 7% de los pacientes tratados con la terapia a base de 5-FU, interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

Los eventos adversos clínicamente más significativos (todos los grados, 1 al 4) entre los 316 pacientes tratados con irinotecan fueron: diarrea (84%), alopecia (72%), náuseas (70%), vómitos (62%), síntomas colinérgicos (47%) y neutropenia (30%). La tabla 9 describe los eventos adversos grado 3 y 4, reportados por los pacientes que participaron en todos los tratamientos de brazos de los dos estudios descritos en los estudios clínicos

Tabla 9. Porcentaje de pacientes que experimentaron eventos adversos de grado 3 & 4, en estudios comparativos con régimen de dosis de irinotecan de una vez cada 3 semanas.*

EVENTOS ADVERSOS	ESTUDIO 1		ESTUDIO 2	
	Irinotecan N=189	BSC† N=90	Irinotecan N=127	5-FU N=129
Total de eventos adversos grado 3/4	79	67	69	54
GASTROINTESTINALES				
Diarrea	22	6	22	11
Vómitos	14	8	14	5
Náuseas	14	3	11	4
Dolor abdominal	14	16	9	8
Constipación	10	8	8	6
Anorexia	5	7	6	4
Mucositis	2	1	2	5
HEMATOLÓGICOS				
Leucopenia/neutropenia	22	0	14	2
Anemia	7	6	6	3
Hemorragia	5	3	1	3
Trombocitopenia	1	0	4	2
INFECCIÓN				
Sin neutropenia de grado 3/4	8	3	1	4
Con neutropenia de grado 3/4	1	0	2	0
FIEBRE				
Sin neutropenia de grado 3/4	2	1	2	0
Con neutropenia de grado 3/4	2	0	4	2

TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO				
Dolor	19	22	17	13
Astenia	15	19	13	12
METABÓLICOS & NUTRICIONALES				
Hepáticos‡	9	7	9	6
DERMATOLÓGICOS				
Síndrome de manos y pies (rash)	0	0	0	5
Signos cutáneos§	2	0	1	3
RESPIRATORIOS¶				
	10	8	5	7
NEUROLÓGICOS #				
	12	13	9	4
CARDIOVASCULAR ♯				
	9	3	4	2
OTROS Ⓑ				
	32	28	12	14

* La severidad de los eventos adversos se basa en NCI: Nacional Cancer Institute, CTC: Common Toxicity Criteria (versión 1.0).

† BSC = Best Supportive Care (Mejore Tratamiento de Soporte).

‡ Los trastornos hepáticos incluyen ascitis e ictericia.

§ Los signos cutáneos incluyen las erupciones cutáneas.

¶ Los trastornos respiratorios incluyen disnea y tos.

Los trastornos neurológicos incluyen la somnolencia.

♯ Los trastornos cardiovasculares incluyen arritmias, isquemia y disfunción cardíaca mecánica.

Ⓑ Entre otros eventos adversos se incluyen: lesión accidental, hepatomegalia, síncope, vértigo y pérdida de peso.

Otros eventos adversos

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de Irinotecan. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

Se han observado eventos isquémicos miocárdicos después de la terapia con irinotecan. Se han observado eventos tromboembólicos en pacientes tratados con irinotecan.

Se ha observado pancreatitis sintomática, elevación asintomática de la enzima pancreática. También se han visto aumentos en los niveles séricos de transaminasas (es decir, AST y ALT) en ausencia de metástasis hepática progresiva.

Se ha observado hiponatremia, principalmente con diarrea y vómitos.

Se ha informado disartria transitoria en pacientes tratados con Irinotecan; en algunos casos, el evento se atribuyó al síndrome colinérgico observado durante o poco después de la infusión de irinotecan.

No se puede descartar la interacción entre el irinotecan y los agentes bloqueantes neuromusculares. El irinotecan tiene actividad anticolinesterásica, que puede prolongar los

efectos bloqueadores neuromusculares del suxametonio, y el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes puede ser antagonizado.

Infecciones: Se han reportado infecciones fúngicas y virales.

Posología y modo de administración:

Combinación para Cáncer Colorrectal Regímenes 1 y 2

Administrar irinotecan como una infusión intravenosa de 90 minutos seguida de LV y 5-FU. Los regímenes actualmente recomendados se muestran en la Tabla 10.

Puede considerarse una reducción en la dosis inicial en un nivel de dosis de irinotecan para los pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: radioterapia pélvica/abdominal previa, estado de rendimiento de 2, o aumento de los niveles de bilirrubina. No se puede recomendar dosificación para los pacientes con bilirrubina > 2 mg/dL porque no existe suficiente información para recomendar una dosis en estos pacientes.

Tabla 10. Regímenes de dosis de agentes combinados & Modificaciones de la dosis ^a

RÉGIMEN 1 Ciclo de 6 semanas con bolo de 5-FU/LV (el ciclo siguiente comienza el día 43)	IRINOTECAN	125 mg/m ² infusión IV durante 90 minutos; días 1, 8, 15, 22		
	LV	20 mg/m ² bolo IV; días 1, 8, 15, 22		
	5-FU	500 mg/m ² bolo IV; días 1, 8, 15, 22		
	Niveles de dosis inicial & dosis modificada (mg/m²)			
		Dosis inicial	Nivel de dosis-1	Nivel de dosis-2
	IRINOTECAN	125	100	75
	LV	20	20	20
	5-FU	500	400	300
RÉGIMEN 2 Ciclo de 6 semanas con infusión 5-FU/LV (el ciclo siguiente comienza el día 43)	IRINOTECAN	180 mg/m ² infusión IV durante 90 minutos; días 1, 15, 29		
	LV	200 mg/m ² infusión IV durante 2 horas; días 1, 2, 15, 15, 29, 30		
	5-FU en bolo	400 mg/m ² bolo IV; días 1, 2, 15, 16, 29, 30		
	5-FU infusión ^b	600 mg/m ² infusión IV durante 22 horas; días 1, 2, 15, 16, 29, 30		
	Niveles de dosis inicial & Niveles de dosis modificada (mg/m²)			
		Dosis inicial	Nivel de dosis-1	Nivel de dosis-2
		IRINOTECAN	180	150
	LV	200	200	200
	5-FU en bolo	400	320	240
	5-FU infusión ^b	600	480	360

^a Las reducciones de dosis por sobre el nivel de dosis-2 en disminuciones de ≈20% deben realizarse a pacientes que siguen experimentando toxicidad. Siempre que no se desarrollen toxicidades intolerantes, el tratamiento con ciclos adicionales continuaría en forma indefinida mientras los pacientes sigan experimentando un beneficio clínico.

^b La infusión sigue a la administración del bolo.

La dosis para los pacientes con bilirrubina > 2 mg/dl no puede recomendarse porque no se cuenta con suficiente información como para recomendar una dosis en estos pacientes.

Modificaciones de la dosis

Basado en los niveles de dosis recomendados en la Tabla 10, Regímenes de dosis de agentes combinados y modificaciones de la dosis, las dosis posteriores deben ajustarse como se sugiere en la Tabla 11, Modificaciones de dosis recomendadas para los regímenes combinados. Todas las modificaciones de dosis deben basarse en la toxicidad previa más severa.

Tabla 11. Modificaciones de dosis recomendadas para los regímenes combinados de Irinotecan/5-Fluorouracil (5-FU)/Leucovorina (LV)

Los pacientes deben recuperar la función intestinal previa al tratamiento sin necesidad de tomar medicamentos anti-diarreicos durante al menos 24 horas antes de la próxima administración de quimioterapia. No se comenzará un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a $\geq 1500/\text{mm}^3$, el recuento de plaquetas se haya recuperado a $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento debería ser retrasado de 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas al tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de las 2 semanas de retraso, debería considerarse la discontinuación del tratamiento.		
Grado^a de toxicidad NCI CTC^a (valor)	Durante un ciclo de terapia	Al inicio de los nuevos ciclos de terapia^b
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
NEUTROPENIA		
1 (1500 a 1999/ mm^3)	Se mantiene el nivel de dosis	Se mantiene el nivel de dosis
2 (1000 a 1499/ mm^3)	↓ un nivel de dosis	Se mantiene el nivel de dosis
3 (500 a 999/ mm^3)	Se omite la dosis hasta que se resuelva a grado ≤ 2 , luego ↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
4 (<500/ mm^3)	Se omite la dosis hasta que se resuelva a grado ≤ 2 , luego ↓ 2 niveles de dosis	↓ 2 niveles de dosis
NEUTROPENIA FEBRIL	Se omite la dosis hasta que se resuelva, luego ↓ 2 niveles de dosis	
OTRAS TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS	Las modificaciones de las dosis para leucopenia o trombocitopenia durante un ciclo de terapia y al inicio de los ciclos posteriores de terapia se basan también en los criterios de toxicidad NCI y son las mismas que se recomiendan arriba para neutropenia.	
DIARREA		
1 (2-3 heces/día>pretrat ^c)	Se demora la dosis hasta que se recupere la función basal, luego se administra la misma dosis	Se mantiene el nivel de dosis
2 (4-6 heces/día >pretrat)	Se omite la dosis hasta que se recupere la función basal, luego ↓ 1 nivel de dosis	Se mantiene el nivel de dosis
3 (7-9 heces/día>pretrat)	Se omite la dosis hasta que se	↓ 1 nivel de dosis

	recupere la función basal, luego ↓ 1 nivel de dosis	
4 (≥10 heces/día >pretrat)	Se omite la dosis hasta que se recupere la función basal, luego ↓ 2 niveles de dosis	↓ 2 niveles de dosis
OTRAS TOXICIDADES NO HEMATOLÓGICAS^d		
1	Se mantiene el nivel de dosis	Se mantiene el nivel de dosis
2	Se omite la dosis hasta que se resuelva a grado ≤ 1, luego ↓ 1 nivel de dosis	Se mantiene el nivel de dosis
3	Se omite la dosis hasta que se resuelva a grado ≤ 2, luego ↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
4	Se omite la dosis hasta que se resuelva a grado ≤ 2, luego ↓ 2 niveles de dosis	↓ 2 niveles de dosis
	Ante mucositis/estomatitis disminuir solo 5-FU, no Irinotecan	Ante mucositis / estomatitis disminuir solo 5-FU, no Irinotecan

^a NCI: Nacional Cancer Institute, CTC: Common Toxicity Criteria

^b Relativo a la dosis inicial usada en el ciclo previo

^c Previo al tratamiento

^d No incluye alopecia, anorexia, astenia.

Regímenes 1 y 2 de agente único para cáncer colorrectal

Administrar irinotecan como una infusión intravenosa de 90 minutos. Los regímenes actualmente recomendados se indican en la Tabla 12.

Puede considerarse una reducción en la dosis inicial en un nivel de dosis de irinotecan para los pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: radioterapia pélvica/abdominal previa, estado de rendimiento de 2, o aumento de los niveles de bilirrubina. No se puede recomendar dosificación para los pacientes con bilirrubina > 2 mg/dL porque no existe suficiente información para recomendar una dosis en estos pacientes.

Tabla 12. Regímenes de agente único de Irinotecan y modificaciones de la dosis

Régimen 1 (semanal)^a	1	125 mg/m ² infusión IV durante 90 minutos; día 1, 8, 15, 22 luego descanso por 2 semanas		
		Dosis inicial y niveles de dosis modificados^c (mg/m²)		
		Dosis inicial	Nivel de dosis - 1	Nivel de dosis - 2
		125	100	75
Régimen 2 (cada 3 semanas)^b		350 mg/m ² infusión IV durante 90 minutos, una vez cada 3 semanas ^c		
		Dosis inicial y niveles de dosis modificados (mg/m²)		
		Dosis inicial	Nivel de dosis - 1	Nivel de dosis - 2

	350	300	250
--	-----	-----	-----

^a Las dosis siguientes pueden ajustarse, aumentándose hasta 150 mg/m² o reduciéndose a 50 mg/m² en reducciones de 25 a 50 mg/m², según la tolerancia individual del paciente.

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

^c En la medida en que no se desarrolle toxicidad intolerable; los ciclos adicionales de tratamiento pueden continuarse indefinidamente en pacientes que sigan experimentando un beneficio clínico.

Modificaciones de las dosis

Basado en los niveles de dosis recomendadas en la Tabla 12, Regímenes de agente único de irinotecan y modificaciones de la dosis, las dosis posteriores deben ajustarse como se sugiere en la Tabla 13, Modificaciones de las dosis recomendadas para los regímenes como agente único. Todas las modificaciones de dosis deben basarse en la peor toxicidad previa.

Tabla 13. Modificaciones de las dosis recomendadas para los regímenes como agente único^a

No se comenzará un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a $\geq 1.500/\text{mm}^3$, el recuento de plaquetas se haya recuperado a $\geq 100.000/\text{mm}^3$ y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento debería ser retrasado de 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas al tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de las 2 semanas de retraso, debería considerarse la discontinuación del tratamiento con Irinotecan.

Peor Grado ^b de toxicidad NCI (Valor)	Durante un ciclo de terapia		Al inicio de los nuevos ciclos de terapia (luego de una recuperación adecuada), comparada con una dosis inicial en el Ciclo ^a Previo	
	Semanalmente		Semanalmente	Una vez cada 3 semanas
Sin toxicidad	Se mantiene el nivel de dosis		↑ 25 mg/m ² hasta una dosis máx 150 mg/m ²	Se mantiene el nivel de dosis
NEUTROPENIA				
1 (1500 a 1999/mm ³)	Se mantiene el nivel de dosis ↓ 25 mg/m ²		Se mantiene el nivel de dosis	Se mantiene el nivel de dosis
2 (1000 a 1499/mm ³)	Se omite la dosis hasta que se		Se mantiene	Se mantiene

	resuelva a grado ≤ 2 , luego $\downarrow 25$ mg/m ²	el nivel de dosis $\downarrow 25$ mg/m ²	el nivel de dosis $\downarrow 50$ mg/m ²
3 (500 a 999/mm ³)	Se omite la dosis hasta que se resuelva a grado ≤ 2 , luego $\downarrow 50$ mg/m ²	$\downarrow 50$ mg/m ²	$\downarrow 50$ mg/m ²
4 (<500/mm ³)	Se omite la dosis hasta que se resuelva a grado ≤ 2 , luego $\downarrow 50$ mg/m ²	$\downarrow 50$ mg/m ²	$\downarrow 50$ mg/m ²
NEUTROPENIA FEBRIL	Se omite la dosis hasta que se resuelva, luego $\downarrow 50$ mg/m ²	$\downarrow 50$ mg/m ²	$\downarrow 50$ mg/m ²
OTRAS TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS	Las modificaciones de las dosis para leucopenia, trombocitopenia y anemia durante un ciclo de terapia y al inicio de los ciclos posteriores de terapia se basan también en los criterios de toxicidad NCI y son las mismas que se recomiendan arriba para neutropenia.		
DIARREA			
1 (2-3 heces/día > pretrat ^c)			
2 (4-6 heces/día > pretrat)	Mantiene el nivel de dosis $\downarrow 25$ mg/m ²	Mantiene el nivel de dosis Mantiene el nivel de dosis $\downarrow 25$ mg/m ²	Mantiene el nivel de dosis
3 (7-9 heces/día > pretrat)	Mantiene el nivel de dosis $\downarrow 25$ mg/m ² Se omite la dosis hasta que se resuelve a \leq grado 2, luego $\downarrow 25$ mg/m ²	Mantiene el nivel de dosis Mantiene el nivel de dosis $\downarrow 25$ mg/m ²	Mantiene el nivel de dosis $\downarrow 50$ mg/m ²
4 (≥ 10 heces/día > pretrat)	Se omite la dosis hasta que se resuelve a \leq grado 2, luego $\downarrow 50$ mg/m ²	Mantiene el nivel de dosis $\downarrow 50$ mg/m ²	Mantiene el nivel de dosis $\downarrow 50$ mg/m ²
OTRAS TOXICIDADES NO HEMATOLÓGICAS^d			
1	Mantiene el nivel de dosis $\downarrow 25$ mg/m ²	Mantiene el nivel de dosis $\downarrow 25$ mg/m ²	Mantiene el nivel de dosis $\downarrow 50$ mg/m ²
2	Omite la dosis hasta que se resuelva a grado ≤ 2 , luego $\downarrow 25$ mg/m ²	Mantiene el nivel de dosis $\downarrow 25$ mg/m ²	Mantiene el nivel de dosis $\downarrow 50$ mg/m ²
3	Omite la dosis hasta que se resuelva a grado ≤ 2 , luego $\downarrow 25$ mg/m ² Omite la dosis hasta que se resuelva a grado ≤ 2 , luego $\downarrow 50$ mg/m ²	$\downarrow 50$ mg/m ²	$\downarrow 50$ mg/m ²
4	Omite la dosis hasta que se resuelva a grado ≤ 2 , luego $\downarrow 50$	$\downarrow 50$ mg/m ²	$\downarrow 50$ mg/m ²

	mg/m ²		
--	-------------------	--	--

^a Todas las modificaciones se deben basar en la peor toxicidad anterior

^b NCI: Nacional Cancer Institute, CTC: Common Toxicity Criteria (versión 1.0)

^c Previo al tratamiento

^d No incluye alopecia, anorexia, astenia.

Dosis en pacientes con actividad reducida en UGT1A1

Cuando se administra en combinación con otros agentes o como un solo agente debe considerarse una reducción de la dosis inicial por al menos un nivel de irinotecan para pacientes que se sabe que son homocigóticos para el alelo UGT1A1*28. Sin embargo, no se conoce la reducción precisa de la dosis en esta población de pacientes y se deben considerar las posteriores modificaciones de dosis basadas en la tolerancia individual al tratamiento.

Premedicación

Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos. En los estudios clínicos del programa de dosificación semanal, la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona en combinación con otro tipo de agente antiemético, como un bloqueador de 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón, granisetron). Los agentes antieméticos deben administrarse el día del tratamiento, comenzando al menos 30 minutos antes de la administración de irinotecan. Los médicos también deben considerar proporcionar a los pacientes con un régimen antiemético (por ejemplo, proclorperazina) para su uso posterior según sea necesario. Un régimen antiemético similar se deberá usar con irinotecan en la terapia combinada.

Debe considerarse la administración profiláctica o terapéutica de atropina en pacientes con síntomas colinérgicos.

Preparación de la solución para perfusión

Inspeccione el contenido del vial en busca de material particulado y decoloración y repita el procedimiento una vez cargado el producto en la jeringa.

Irinotecan inyectable 20 mg/ml está destinado a un solo uso y cualquier porción no utilizada debe desecharse.

Irinotecan inyectable debe ser diluido antes de la infusión. Irinotecan inyectable debe diluirse en inyección de dextrosa al 5% (se prefiere) o inyección de cloruro de sodio al 0,9%, hasta un rango de concentración final de 0,12 mg/mL a 2,8 mg/mL. No deben añadirse otros fármacos a la solución de infusión.

Manejo cuidadoso

Se debe tener cuidado en el manejo y preparación de soluciones de infusión preparadas con Irinotecan inyectable. Se recomienda el uso de guantes. Si la piel toma contacto con la solución de Irinotecan, lavar bien el área con abundante agua y jabón. Si toma contacto con las membranas mucosas, enjuagar con abundante agua. Existen varias pautas publicadas para el manejo y eliminación de agentes anticancerígenos.

Extravasación

Debe evitarse la extravasación, y el monitoreará el sitio de inyección para detectar posibles signos de inflamación. Si se produjera extravasación, se deberá enjuagar el sitio con agua estéril y colocar hielo.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

5-fluorouracil (5-FU) and leucovorina (LV): En un estudio clínico de fase I con irinotecan, 5-FU y leucovorina en 26 pacientes con tumores sólidos, la disposición de irinotecan no se alteró sustancialmente cuando las drogas de coadministraron. No obstante, la C_{max} y el ABC 0-24 de SN-38, el metabolito activo, se redujeron (14% y 8%, respectivamente) cuando irinotecan fue seguido de una administración de 5-FU y leucovorina, comparado cuando irinotecan se administró solo; esta secuencia de administración se empleó en los ensayos de combinación y se recomienda. No se han realizado estudios formales de interacción de la droga *in vivo* o *in vitro* para evaluar la influencia de irinotecan en la disposición de 5-FU y leucovorina. No se han estudiado formalmente las posibles interacciones farmacocinéticas de irinotecan con otros medicamentos administrados de manera concomitante.

Inductores fuertes del CYP3A4

La exposición a irinotecan o su metabolito activo SN-38 se reduce sustancialmente en pacientes adultos y pediátricos que reciben concomitantemente los anticonvulsivos inductores de enzimas CYP3A4 fenitoína, fenobarbital, carbamazepina o hierba de St. John. No se ha definido la dosis inicial apropiada para los pacientes que toman estos u otros inductores fuertes como rifampicina y rifabutina. Se debe considerar la posibilidad de sustituir terapias no inductoras de la enzima, como mínimo dos semanas antes de comenzar la administración de irinotecan. No administrar inductores fuertes de CYP3A4 con irinotecan a menos que no haya alternativas terapéuticas.

Inhibidores fuertes de CYP3A4 o UGT1A1

Irinotecan y su metabolito activo, SN-38, se metabolizan a través de la isoenzima humana del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y uridina difosfato-glucuronosil transferasa 1A1, respectivamente. Los pacientes que reciben ketoconazol concomitante, un inhibidor de CYP3A4 y UGT1A1, han aumentado la exposición a irinotecan y su metabolito activo SN-38. La coadministración de irinotecan con otros inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) o UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir, gemfibrozil, indinavir) puede aumentar la exposición sistémica a irinotecan o a SN-38. Suspender los inhibidores fuertes del CYP3A4 al menos una semana antes de comenzar el tratamiento con irinotecan. No administrar inhibidores fuertes de CYP3A4 o UGT1A1 con irinotecan a menos que no haya alternativas terapéuticas.

INCOMPATIBILIDADES:

Este medicamento no debe mezclarse con otro medicamento excepto con aquellos mencionados en el prospecto

Uso en Embarazo y lactancia:

Resumen de riesgo

Basado en los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, irinotecan puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los datos disponibles sobre el uso de irinotecan en las mujeres embarazadas, posteriores a la comercialización y publicados, son insuficientes y confusos por el uso concomitante de otros fármacos citotóxicos, para evaluar cualquier riesgo asociado al fármaco de defectos importantes en el nacimiento, abortos o resultados maternos o fetales adversos. Informe a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Data

Data animal

La radioactividad relacionada con el ¹⁴C-Irinotecan atraviesa la placenta de las ratas después de la administración intravenosa. La administración de irinotecan a ratas en una dosis de 6 mg/kg/día (aproximadamente 0,2 veces la exposición clínica (ABC) a dosis 125 mg/m² basada en datos de exposición de un estudio separado en ratas) durante el período de organogénesis dio como resultado un aumento de la pérdida posimplantación y una disminución del número de fetos vivos; a dosis $\geq 1,2$ mg/kg/día (aproximadamente 0,03 veces la exposición clínica (ABC) a la dosis de 125 mg/m² según los datos de exposición de un estudio separado en ratas) hubo aumentos en una variedad de anomalías externas, viscerales y esqueléticas.

La administración de irinotecán a conejas preñadas a una dosis de 6 mg/kg (aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 125 mg/m² basada en BSA) produjo resultados similares a los de las ratas, con aumento de la pérdida postimplantación, disminución de fetos vivos, y aumento de anomalías externas, viscerales y esqueléticas.

Irinotecan administrado a las crías de ratas durante el período posterior a la organogénesis hasta el destete en dosis de 6 mg/kg/día provocó una reducción de la capacidad de aprendizaje y una pérdida de peso corporal en las crías hembra.

Lactancia

Resumen de riesgo

Irinotecan y sus metabolitos están presentes en la leche humana. No existe información con respecto a los efectos de irinotecan sobre el bebé amamantado, recomendar a las mujeres lactantes no amamantar durante el tratamiento con irinotecan y durante 7 días después de la dosis final.

Hombres y mujeres con potencial reproductivo

Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo en las pacientes femeninas con potencial reproductivo antes de iniciar irinotecan.

Anticoncepción

Irinotecan puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Mujeres

Recomendar a las pacientes femeninas con potencial reproductivo utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante 6 meses luego de la dosis final de irinotecan.

Hombres

Debido a la potencial genotoxicidad, recomendar a los pacientes masculinos con pareja femenina con potencial reproductivo utilizar condones durante el tratamiento y durante 3 meses luego de la dosis final de irinotecan.

Infertilidad

Mujeres

Basado en los informes de postcomercialización, la fertilidad femenina puede alterarse por el tratamiento con irinotecan. Se ha informado disfunción menstrual luego de la administración de irinotecan.

Hombres

Basado en los hallazgos de estudios animales, la fertilidad masculina puede alterarse por el tratamiento con irinotecan.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

En ensayos de fase I se administraron dosis únicas de hasta 345 mg/m² de irinotecan a pacientes con distintos tipos de cáncer. Dosis únicas de hasta 750 mg/m² de irinotecan se han administrado en otros ensayos fuera de los Estados Unidos. Los efectos adversos en estos pacientes fueron similares a los informados con las dosis y regímenes recomendados. Hubo reportes de sobredosis con dosis de más de dos veces la dosis terapéutica recomendada, pudiendo ser fatales. Las reacciones adversas más significativas que se han informado son neutropenia severa y diarrea severa.

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de irinotecan. Se deberían tomar máximas medidas de soporte para evitar deshidratación por diarrea y tratar cualquier complicación infecciosa.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XX19

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Otros agentes antineoplásicos, Otros agentes antineoplásicos

Mecanismo de acción:

Irinotecan es un derivado de la camptotecina. La camptotecina interactúa específicamente con la enzima topoisomerasa I que alivia la tensión torsional en el ADN mediante la inducción de roturas en las cadenas sencillas. Irinotecan y su metabolito SN-38 se unen al complejo topoisomerasa I - ADN e impiden la ligadura de estas roturas de las cadenas simples. La investigación presente sugiere que la citotoxicidad de irinotecan se debe al daño de la doble cadena de ADN producido durante la síntesis de ADN cuando las enzimas encargadas de la replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN, y ya sea el irinotecan o el SN-38. Las células de mamíferos no pueden reparar en forma eficiente estas roturas de la cadena doble.

Irinotecan sirve como un precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 se forma a partir de irinotecan por un clivaje mediado por la carboxilesterasa del enlace carbamato existente entre la porción de camptotecina y la cadena lateral de dipiperidina. El SN-38 es aproximadamente 1000 veces tan potente como el irinotecan, como un inhibidor de la topoisomerasa I purificada a partir de las líneas celulares tumorales de humanos y roedores. Los ensayos de citotoxicidad *in vitro* demuestran que la potencia relativa del SN-38 a irinotecan varía de 2 a 2000 veces. Sin embargo, los valores del área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática versus tiempo para SN-38 son del 2% al 8% de irinotecan y el SN-38 está 95% unido a las proteínas plasmáticas comparado aproximadamente con el 50% unido a las proteínas plasmáticas para irinotecan. Aún se desconoce cuál es la contribución precisa del SN-38 a la actividad de irinotecan. Ambos, el irinotecan y el SN-38 existen en una forma de lactona activa y en una forma aniónica hidroxilácida inactiva. Existe un equilibrio dependiente del pH entre las dos formas, tal que un pH ácido favorece la formación de la lactona, mientras que un pH más básico favorece la forma aniónica hidroxilácida. La administración de irinotecan ha dado como resultado una actividad antitumoral en ratones portadores de cáncer de origen roedor y en xenoinjertos de carcinoma humano de diversos tipos histológicos.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Después de la infusión intravenosa de irinotecan en humanos, las concentraciones plasmáticas del mismo declinan de una manera multiexponencial, con una vida media de eliminación terminal media de 6 a 12 horas. La vida media de eliminación terminal media correspondiente al metabolito activo SN-38 es de alrededor de 10 a 20 horas. Las vidas medias de las formas (activas) de la lactona de irinotecan y de SN-38 han resultado ser

similares a aquellas correspondientes a irinotecan y SN-38 totales debido a que las formas de la lactona y del hidroácido se encuentran en equilibrio.

Superado el rango de dosis de 50 a 350 mg/m², el ABC de irinotecan aumenta en forma lineal con la dosis; el ABC de SN-38 aumenta menos en forma proporcional que la dosis. Por lo general, se observan las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 dentro del período de una hora luego de la finalización de una infusión de 90 minutos de irinotecan. Los parámetros farmacocinéticos de irinotecan y del SN-38 luego de una infusión de 90 minutos de irinotecan con niveles de dosis de 125 y 340 mg/m² determinados en dos estudios clínicos en pacientes con tumores sólidos se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1: Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios (± Desvío estándar) de Irinotecan y SN-38 en pacientes con tumores sólidos

Dosis (mg/m ²)	Irinotecan					SN-38		
	C _{max} (ng/mL)	ABC ₀₋₂₄ (ng- h/mL)	T _{1/2} (h)	Várea (L/m ²)	CL (L/h/m ²)	C _{max} (ng/mL)	ABC ₀₋₂₄ (ng- h/mL)	T _{1/2} (h)
125 (N=64)	1.660 ±797	10.200 ±3.270	5,8 ^a ±0,7	110 ±48,5	13,3 ±6,01	26,3 ±11,9	229 ±108	10,4 ^a ±3,1
340 (N=6)	3.392 ±874	20.604 ±6.027	11,7 ^b ±1,0	234 ±69,6	13,9 ±4,0	56,0 ±28,2	474 ±245	21,0 ^b ±4,3

C_{max}: Concentración plasmática máxima

ABC₀₋₂₄: Área Bajo la Curva de concentración plasmática-tiempo
0 a 24 horas después del final de una infusión de 90 minutos

T_{1/2}: Vida media de eliminación terminal

Várea: Volumen de distribución de la fase terminal de eliminación

CL: Clearance sistémico total

^a: Muestra plasmática recogida durante 24 horas luego de finalizar la infusión de 90 minutos

^b: Muestra plasmática recogida durante 48 horas luego de finalizar la infusión de 90 minutos. Debido a que se trató de un período de recolección más prolongado; estos valores reflejan datos más exactos de las vidas medias de eliminación terminal de irinotecan y de SN-38.

Distribución

El irinotecan muestra una moderada unión a las proteínas plasmáticas (30% a 68%). El SN-38 muestra una alta unión a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente el 95%). La proteína plasmática a la cual el irinotecan y el SN-38 se une principalmente es la albúmina.

Metabolismo

El irinotecan está sujeto a una extensa conversión metabólica por diversos sistemas enzimáticos, incluyendo esterasas para formar el metabolito activo SN-38, y UGT1A1 que media la glucuronidación de SN-38 para formar el metabolito glucurónido inactivo SN-38G. Irinotecan también puede sufrir metabolismo oxidativo mediado por el CYP3A4 a varios productos de oxidación inactiva, uno de los cuales puede ser hidrolizado por carboxilesterasa para liberar SN-38. Los estudios *in vitro* indican que el irinotecan, el SN-38 y otro metabolito ácido aminopentano carboxílico (APC), no inhiben las isoenzimas del

citocromo P-450. La actividad de UGT1A1 se reduce en individuos con polimorfismos genéticos que conducen a una actividad enzimática reducida, tal como el polimorfismo de UGT1A1*28. Aproximadamente el 10% de Norteamérica es homocigótica para el alelo UGT1A1*28 (también denominado genotipo UGT1A1 7/7. En un estudio prospectivo, en el cual se administró irinotecan como agente único (350 mg/m²) en un esquema de una vez cada tres semanas, los pacientes con el genotipo UGT1A1 7/7 tuvieron una exposición mayor a SN-38 que los pacientes con el alelo UGT1A1 tipo salvaje (genotipo UGT1A1 6/6). El glucurónido SN-38 tenía 1/50 a 1/100 de actividad del SN-38 en ensayos de citotoxicidad usando dos líneas celulares *in vitro*.

Excreción

La eliminación de irinotecan no se ha dilucidada completamente en humanos. La excreción urinaria del irinotecan es del 11% al 20%, la del SN-38 es menor del 1%, y la del glucurónido del SN-38 es del 3%. La excreción biliar y urinaria acumulada de irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y SN-38 glucurónido) durante un período de 48 hs luego de la administración de irinotecan en dos pacientes varió de aproximadamente 25% (100 mg/m²) a 50% (300 mg/m²).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Efectos de la edad

La farmacocinética de irinotecan administrado en un esquema de dosis semanal se evaluó en un estudio de 183 pacientes que fue diseñado prospectivamente para investigar el efecto de la edad sobre la toxicidad de irinotecan. Los resultados de este ensayo indican que no hay diferencias en la farmacocinética de irinotecan, SN-38 y SN-38 glucurónido en pacientes <65 años de edad en comparación con los pacientes ≥65 años de edad. En un estudio de 162 pacientes que no fueron diseñados prospectivamente para investigar el efecto de la edad, pequeñas (menos del 18%) pero diferencias estadísticamente significativas en la dosis normalizada de irinotecan, parámetros farmacocinéticos en pacientes <65 años de edad en comparación con los pacientes ≥65 años de edad. Aunque el AUC₀₋₂₄ normalizado con dosis para SN-38 en pacientes ≥65 años de edad fue 11% mayor que en pacientes <65 años de edad, esta estadística no fue estadísticamente significativa. No se recomienda ningún cambio en la dosis inicial para los pacientes geriátricos que reciben el esquema semanal de dosis de irinotecan.

Efecto del género

La farmacocinética de irinotecan no parece estar influenciada por el género.

Efecto de la raza

La influencia de la raza en la farmacocinética de irinotecan no ha sido evaluada.

Efecto del daño hepático

El aclaramiento de irinotecan disminuye en pacientes con insuficiencia hepática, mientras que la exposición al metabolito activo SN-38 aumenta con relación a la de los pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro del hígado, medido por elevaciones en las concentraciones totales de bilirrubina y transaminasa. Sin embargo, la tolerabilidad de irinotecan en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina superior a 2 mg/dl) no se ha evaluado lo suficiente, y no se pueden hacer recomendaciones para la dosificación.

Efecto del deterioro renal

No ha sido evaluada la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del irinotecan. Por lo tanto, irinotecan debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. No se recomienda el uso de irinotecan en pacientes en diálisis.

Interacciones medicamentosas

La dexametasona, un inductor del CYP3A4, parece no alterar la farmacocinética del irinotecan.

ESTUDIOS CLÍNICOS

El irinotecan se ha estudiado en ensayos clínicos en combinación con 5-fluorouracil (5-FU) y leucovorina (LV) como agente único. Cuando se administró como un componente de tratamiento combinado de agentes, irinotecan se administró con un esquema de bolo 5-FU/LV semanal o con un esquema de infusión 5-FU/LV cada dos semanas. Para los estudios de irinotecan con un solo agente, se utilizaron esquemas de dosis semanales y de una cada tres semanas. A continuación, se describen los estudios clínicos del uso de un solo agente.

Cáncer colorrectal metastásico

Tratamiento de Primera Línea combinado con 5-FU/LV: Estudios 1 y 2

Dos estudios clínicos multifuncionales controlados aleatorios de fase 3 apoyan el uso de Irinotecan como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto. En cada estudio se compararon combinaciones de irinotecan, 5-FU y LV con 5-FU y LV solos. El estudio 1 comparó la combinación irinotecan en bolo con 5-FU/LV administrado cada semana con un régimen estándar en bolo de 5-FU, LV solo administrado diario por 5 días cada 4 semanas; también se incluyó un brazo de tratamiento con irinotecan solo en un esquema semanal. El estudio 2 evaluó dos métodos diferentes para administrar 5-FU/LV en infusión, con o sin irinotecan. En ambos estudios se aplicaron medicamentos concomitantes, como antieméticos, atropina y loperamida como prevención y/o tratamiento de los síntomas causados por el tratamiento. En el estudio 2, se administró un curso de 7 días de profilaxis del antibiótico fluoroquinolona a los pacientes con diarrea persistente por más de 24 horas a pesar de la loperamida o que habían presentado fiebre además de la diarrea. El tratamiento oral con fluoroquinolona también se inició en pacientes que alcanzaron una cuenta absoluta de neutrófilos (ANC) < 500/mm³, incluso en ausencia de fiebre o diarrea. Los pacientes de ambos estudios recibieron también antibióticos intravenosos si tenían diarrea persistente, fiebre o íleo.

En ambos estudios, la combinación del tratamiento con irinotecan/ 5-FU/ LV produjo mejoras significativas en los índices objetivos de respuesta tumoral tiempo de progresión tumoral, y supervivencia cuando se comparó con 5-FU/LV solo. Estas diferencias de supervivencia se observaron a pesar del tratamiento de segunda línea en la mayoría de los pacientes de ambos brazos, incluyendo cruzamiento de regímenes con irinotecan en el brazo de control. Las características de los pacientes y los resultados de la eficacia importante se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Esquema de dosis combinadas: Resultados de estudios

	ESTUDIO 1			ESTUDIO 2	
	Irinotecan + Bolo 5-FU/LV semanal x 4 cada 6 semanas	Bolo 5-FU/LV diario x 5 cada 4 semanas	Irinotecan semanal x 4 cada 6 semanas	Irinotecan + Infusión 5-FU/LV	Infusión 5-FU/LV
Número de pacientes	231	226	226	198	187
Demografía y administración del tratamiento					
Femenino/Masculino	34/65	45/54	35/64	33/67	47/53

(%)					
Edad promedio en años (rango)	62 (25-85)	61 (19-85)	61 (30-87)	62 (27-75)	59 (24-75)
Estado de rendimiento (%)					
0	39	41	46	51	51
1	46	45	46	42	41
2	15	13	8	7	8
Tumor primario (%)					
Colon	81	85	84	55	65
Recto	17	14	15	45	35
Tiempo medio desde el diagnóstico hasta la aleatorización (meses, rango)	1,9 (0-161)	1,7 (0-203)	1,8 (0,1-185)	4,5 (0-88)	2,7 (0-104)
Terapia 5-FU adyuvante previa (%)					
No	89	92	90	74	76
Sí	11	8	10	26	24
Duración media del tratamiento* del estudio (meses)	5,5	4,1	3,9	5,6	4,5
Intensidad de la dosis media relativa (%)* Irinotecan	72	--	75	87	--
5-FU	71	86	--	86	93
Resultados de la eficacia					
Tumor objetivo confirmado	39	21	18	35	22
Porcentaje de la respuesta† (%)	(p<0,0001) ‡			(p<0,005) ‡	
Tiempo medio para la progresión§ del tumor (meses)	7,0	4,3	4,2	6,7	4,4
	(p=0,004) §			(p<0,001) §	
Supervivencia media (meses)	14,8	12,6	12,0	17,4	14,1
	(p<0,05) §			(p<0,05) §	

*Estudio 1: N=225 (irinotecan/5-FU/LV), N=219 (5-FU/LV), N=223 (irinotecan)

Estudio 2: N=199 (irinotecan/5-FU/LV), N=186 (5-FU/LV)

† Confirmado ≥4 a 6 semanas luego de la primera evidencia de la respuesta objetivo

‡ Prueba de chi cuadrado

§ Pruebas de rangos logarítmicos

Se notó mejoría con el tratamiento combinado basado en irinotecan relacionado con 5-FU/LV cuando se examinó el porcentaje y el tiempo de la respuesta a la progresión del tumor a través de los siguientes subgrupos demográficos y relacionados con la enfermedad (edad, género, origen étnico, estado de rendimiento, extensión del órgano afectado con cáncer, tiempo a partir del diagnóstico, tratamiento adyuvante previo y anormalidades iniciales de laboratorio).

Tratamiento de segunda línea después del tratamiento a base de 5-FU:

4 dosis semanales en un ciclo de 6 semanas: Estudios 3, 4 y 5

Los datos de tres estudios clínicos con un solo agente y etiqueta abierta, que incluyen a un total de 304 pacientes en 59 centros, apoyan el uso de irinotecan en el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de colon o recto recurrente o que progresó después del tratamiento con tratamiento a base de 5-FU. Estos estudios fueron diseñados para evaluar el índice de respuesta del tumor y no proporcionan información sobre el beneficio clínico real, como los efectos en la supervivencia y los síntomas relacionados con la edad. En cada estudio, se administró irinotecan en 6 ciclos semanales que consistían en una infusión intravenosa durante 90 minutos una vez a la semana durante 4 semanas, seguida de un periodo de reposo de reposo de 2 semanas. Las dosis iniciales de irinotecan en estos estudios fueron 100, 125 o 150 mg/m², pero la dosis de 150 mg/m² fue mal tolerada (debido a las altas tasas de diarrea tardía grado 4 y neutropenia febril). El estudio 3 incluyó a 48 pacientes y fue conducido por un solo investigador en varios hospitales regionales. El estudio 4 fue un estudio multicéntrico realizado por el North Central Cancer Treatment Study Group. Los 90 pacientes incluidos en el Estudio 4 recibieron una dosis inicial de 125 mg/m². El estudio 5 fue un estudio multicéntrico que incluyó a 166 pacientes de 30 instituciones. La dosis inicial en el estudio 5 fue de 125 mg/m², pero se redujo a 100 mg/m² porque se percibió que la toxicidad observada con la dosis de 125 mg/m² era mayor que la observada en estudios previos. Todos los pacientes de estos estudios tenían cáncer colorrectal metastásico y la mayoría presentaba una recurrencia o progresión después de un esquema basado en 5-FU administrado para la enfermedad metastásica. Los resultados de estos estudios se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Esquema de dosis semanal: Resultados de estudios

	Estudio			
	3	4	5	
Número de pacientes	48	90	64	102
Dosis inicial (mg/m ² /semana x 4)	125*	125	125	100
Demografía y administración del tratamiento				
Femenino/Masculino (%)	46/54	36/94	50/50	51/49
Edad promedio en años (rango)	63 (29-78)	63 (32-81)	61 (42-84)	64 (25-84)
Origen étnico (%)				
Blanco	79	96	81	91
Afro-Americano	12	4	11	5
Hispano	8	0	8	2

Oriental/Asiático	0	0	0	2
Estado de rendimiento (%)				
0	60	38	59	44
1	38	48	33	51
2	2	14	8	5
Tumor primario (%)				
Colon	100	71	89	87
Recto	0	29	11	8
Desconocido	0	0	0	5
Terapia de 5-FU previa (%)				
Para la enfermedad metastásica	81	66	73	68
≤ 6 meses luego del Adyuvante	15	7	27	28
> 6 meses luego del Adyuvante	2	16	0	2
Clasificación desconocida	2	12	0	3
Irradiación pélvica/abdominal previa (%)				
Sí	3	29	0	0
Otra	0	9	2	4
Ninguna	97	62	98	96
Duración del tratamiento con Irinotecan (media, meses)	5	4	4	3
Intensidad de la dosis relativa (media%)	74	67	73	81
Eficacia				
Tasa de respuesta objetiva confirmada (%)‡ (95% IC)	21 (9,3-32,3)	13 (6,3-20,4)	14 (5,5-22,6)	9 (3,3-14,3)
Tiempo de respuesta (media, meses)	2,6	1,5	2,8	2,8
Duración de la respuesta (media, meses)	6,4	5,9	5,6	6,4
Supervivencia (media, meses)	10,4	8,1	10,7	9,3
Supervivencia de 1 año (%)	46	31	45	43

*Nueve pacientes recibieron 150 mg/m² como dosis inicial; dos (22,2%) respondieron al irinotecan. † Intensidad de la dosis relativa para irinotecan basada en la intensidad de la dosis planeada de 100, 83,3 y 66,7 mg/m²/semana correspondiente con dosis iniciales de 150, 125 y 100 mg/m², respectivamente.

‡ Confirmado ≥ 4 a 6 semanas luego de la primera evidencia de la respuesta objetivo.

En el análisis por la intención de tratar los datos recolectados en los tres estudios, 193 de los 304 pacientes comenzaron el tratamiento con la dosis recomendada de 125 mg/m². Entre estos 193 pacientes, se observaron 2 respuestas completas y 27 respuestas parciales, para una tasa de respuesta global del 15,0% (Intervalo de Confianza 95% [IC], 10,0% a 20,1%) con esta dosis inicial. Se observó una tasa de respuesta considerablemente menor con una dosis inicial de 100 mg/m². La mayoría de las respuestas se observaron dentro de

los dos primeros ciclos de terapia, pero las respuestas ocurrieron en los ciclos posteriores al tratamiento (una respuesta se observó después del octavo ciclo). La duración media de la respuesta para los pacientes que iniciaron el tratamiento con 125 mg/m² fue de 5,8 meses (rango 2,6 a 15,1 meses). De los 304 pacientes tratados en los tres estudios, las tasas de respuesta a irinotecan fueron similares en hombres y mujeres y entre los pacientes mayores y menores de 65 años. Las tasas también fueron similares en pacientes con cáncer de colon o cáncer de recto y en pacientes con sitios metastásicos únicos y múltiples. La tasa de respuesta fue del 18,5% en los pacientes con un estado de rendimiento de 0 y 8,2% en los pacientes con un estado de rendimiento de 1 ó 2. No se han estudiado pacientes con un estado de rendimiento de 3 ó 4. Más de la mitad de los pacientes que respondió a irinotecan no había respondido a 5-FU previo. Los pacientes que habían recibido irradiación previa a la pelvis respondieron a irinotecan aproximadamente a la misma tasa que aquellos que no habían recibido previamente la irradiación.

Esquema de dosificación de una vez cada 3 semanas:

Estudio de un solo brazo: Estudio 6

Los datos de un estudio clínico abierto, de un solo agente, de un solo brazo y multicéntrico, que involucra a un total de 132 pacientes, apoyan un esquema de dosis de una vez cada 3 semanas de irinotecan en el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de colon o recto que recidivaron o progresaron después del tratamiento con 5-FU. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 350 mg/m² administrada por infusión intravenosa de 30 minutos una vez cada 3 semanas. Entre los 132 pacientes tratados en este ensayo, la tasa de respuesta de intención de tratar fue del 12,1% (IC del 95%, 7,0% a 18,1%).

Estudios aleatorios: Estudios 7 y 8

Dos estudios multicéntricos, aleatorios y clínicos apoyan el uso de irinotecan dado por el esquema de dosificación de una vez cada 3 semanas en pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad ha recidivado o progresado después del tratamiento previo con 5-FU. En el estudio 7, se comparó la terapia de segunda línea con irinotecan y la mejor atención de apoyo con el mejor tratamiento de apoyo solo. En el Estudio 8, se comparó la terapia de segunda línea con irinotecan con la terapia basal de infusión basada en 5-FU. En ambos estudios, irinotecan se administró por vía intravenosa a una dosis inicial de 350 mg/m² durante 90 minutos una vez cada 3 semanas. La dosis inicial fue de 300 mg/m² para los pacientes de 70 años o más o que tenían un estado de rendimiento de 2. La dosis total más alta permitida fue de 700 mg. Se permitieron reducciones de la dosis y/o retrasos en la administración en caso de toxicidades hematológicas y/o no hematológicas durante el tratamiento. Se proporcionó la mejor atención de apoyo a los pacientes en ambos brazos del Estudio 7 e incluyó antibióticos, analgésicos, corticosteroides, transfusiones, psicoterapia o cualquier otro tratamiento sintomático según se indicó clínicamente. En ambos estudios, los medicamentos concomitantes como antieméticos, atropina y loperamida se administraron a los pacientes para la profilaxis y/o el tratamiento de los síntomas del tratamiento. Si la diarrea persistió durante más de 24 horas a pesar de la loperamida, se administró un curso de 7 días de profilaxis antibiótica con fluoroquinolona. Los pacientes en el brazo de control del segundo estudio recibieron uno de los siguientes regímenes 5-FU: (1) LV, 200mg/m² IV durante 2 horas; seguido de 5-FU, 400 mg/m² de bolo IV; seguido de infusión IV continua de 5-FU, 600 mg/m² durante 22 horas en los días 1 y 2 cada 2 semanas; (2) 5-FU, 250 a 300mg/m² /día de infusión intravenosa continua prolongada hasta toxicidad; (3) 5-FU, 2,6 a 3g/m² IV durante 24 horas semanales durante 6 semanas con o sin LV, de 20 a 500 mg/m²/día cada semana IV durante 6 semanas con 2 semanas de reposo entre ciclos. Los pacientes debieron ser seguidos cada 3 a 6 semanas durante 1 año.

Un total de 535 pacientes fueron randomizados en los dos estudios en 94 centros. El objetivo primario en ambos estudios fue la supervivencia. Los estudios demostraron una ventaja de supervivencia global significativa para irinotecan en comparación con el mejor tratamiento de soporte (p=0,0001) y el tratamiento con infusión de 5-FU (p = 0,035). En el

Estudio 7, la supervivencia media para los pacientes tratados con irinotecan fue de 9,2 meses en comparación con 6,5 meses para los pacientes que recibieron la mejor atención de apoyo. En el Estudio 2, la supervivencia media de los pacientes tratados con irinotecan fue de 10,8 meses, en comparación con 8,5 meses para los pacientes que recibieron terapia infusional basada en 5-FU. Los análisis de regresión múltiple determinaron que las características basales de los pacientes también tenían un efecto significativo sobre la supervivencia. Cuando se ajustó el estado de rendimiento y otros factores pronósticos basales, la supervivencia entre pacientes tratados con irinotecan permaneció significativamente más larga que en las poblaciones de control ($p=0,001$ para el estudio 7 y $p=0,017$ para el estudio 8). Las mediciones de dolor, estado de rendimiento y pérdida de peso se recogieron prospectivamente en los dos estudios; sin embargo, el plan para el análisis de estos datos se definió retrospectivamente. Al comparar irinotecan con el mejor cuidado de soporte en el estudio 7, este análisis mostró una ventaja estadísticamente significativa para irinotecan, con mayor tiempo para el desarrollo del dolor (6,9 meses frente a 2,0 meses), tiempo hasta el deterioro del estado de desempeño (5,7 meses frente a 3,3 meses), y tiempo para $>5\%$ de pérdida de peso (6,4 meses frente a 4,2 meses). Además, el 33,3% (33/99) de los pacientes con un estado basal de 1 ó 2 mostraron una mejoría en el estado de rendimiento cuando se trataron con irinotecan frente a un 11,3% (7/62) de los pacientes que recibieron la mejor atención ($p=0,002$). Debido a la inclusión de pacientes con enfermedad no mensurable, no se pudo evaluar las tasas de respuesta por intención de tratar.

En los dos estudios aleatorios, se utilizó el instrumento EORTC QLQ-30. Al inicio de cada ciclo de terapia, los pacientes completaron un cuestionario que constaba de 30 preguntas como: “¿El dolor interfirió con las actividades diarias?” (1= No, a 4= Mucho) y “¿Tiene algún problema para dar un largo paseo?” (Si o No). Las respuestas de las 30 preguntas se convirtieron en 15 subescalas, que fueron calificadas de 0 a 100, y la subescala del estado de salud general que se derivó en dos preguntas sobre el sentido de bienestar general del paciente en la semana pasada. Además de la subescala de estado de salud general, hubo cinco funcionales (es decir, cognitivos, emocional, social, físico, rol) y nueve síntomas (es decir, fatiga, pérdida de apetito, evaluación del dolor, insomnio, constipación, disnea, náusea/vómito, impacto financiero, diarrea). Los resultados como se resumen en la Tabla 5 se basan en los peores resultados posteriores a la línea de base de los pacientes. En el Estudio 7, se realizó un análisis multivariante y sin variedad de las subescalas individuales y se corrigieron las pruebas multivariantes. Los pacientes que recibieron irinotecan reportaron resultados significativamente mejores para el estado de salud general, en dos de cinco subescalas y en cuatro de nueve subescalas de síntomas. Como era de esperar, los pacientes que recibieron irinotecan observaron significativamente más diarrea que aquellos que recibieron la mejor atención de apoyo. En el Estudio 2, el análisis multivariado en las 15 subescalas no indicó una diferencia estadísticamente significativa entre el irinotecan y el 5-FU de infusión.

Tabla 4. Escala de dosificación una vez cada 3 semanas: Resultados de los estudios

	Estudio 7		Estudio 8	
	Irinotecan	BSC*	Irinotecan	5-FU
Número de pacientes	189	90	127	129
Administración del tratamiento y demográfica				
Femenina / Masculina (%)	32/68	42/58	43/57	35/65
Edad promedio en años (rango)	59 (22-75)	62 (34-75)	58 (30-75)	58 (25-75)

Estado de rendimiento (%)				
0	47	31	58	54
1	39	46	35	43
2	14	23	8	3
Tumor primario (%)				
Colon	55	52	57	62
Recto	45	48	43	38
Tratamiento previo con 5-FU (%)				
Para enfermedad metastásica	70	63	58	68
Como tratamiento adyuvante	30	37	42	32
Previo a la irradiación (%)	26	27	18	20
Duración del tratamiento del estudio (media, meses) (Prueba Log-rank)	4,1	--	4,2 (p=0,02)	2,8
Intensidad relativa de la dosis (media %) †	94	--	95	81-99
Supervivencia				
Supervivencia (media, meses) (Prueba Log-rank)	9,2 (p=0,0001)	6,5	10,8 (p=0,035)	8,5

*BSC = el mejor cuidado de apoyo

† = Intensidad relativa de la dosis para irinotecan basada en la intensidad de dosis planificada de 116,7 y 100 mg/m²/semana, correspondiente a 350 y 300 mg/m² de dosis iniciales, respectivamente.

Tabla 5. EORTC QLQ-C30: Peor resultado promedio de la línea de base*

Subescala QLQ-C30	Estudio 7			Estudio 8		
	Irinotecan	BSC	p-valor	Irinotecan	5-FU	p-valor
Estado de salud general	47	37	0,03	53	52	0,9
Escalas funcionales						
Cognitiva	77	68	0,07	79	83	0,9
Emocional	68	64	0,4	64	68	0,9
Social	58	47	0,06	65	67	0,9
Física	60	40	0,0003	66	66	0,9

Papel	53	35	0,02	54	57	0,9
Escalas de síntomas						
Fatiga	51	63	0,03	47	46	0,9
Pérdida de apetito	37	57	0,0007	35	38	0,9
Evaluación del dolor	41	56	0,009	38	34	0,9
Insomnio	39	47	0,3	39	33	0,9
Constipación	28	41	0,03	25	19	0,9
Disnea	31	40	0,2	25	24	0,9
Náusea/Vómito	27	29	0,5	25	16	0,09
Impacto financiero	22	26	0,5	24	15	0,3
Diarrea	32	19	0,01	32	22	0,2

* Para las cinco subescalas funcionales y la subescala del estado de salud general, las puntuaciones más altas implican un mejor funcionamiento, mientras que en las nueve subescalas de síntomas, puntuaciones más altas implican síntomas más severos. Las puntuaciones de subescala de cada paciente se recogieron en cada visita hasta que el paciente abandonó el estudio.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Conservar a una temperatura menor de 30°C. Proteger de la luz. No congelar. Los viales deben permanecer en la caja hasta que se utilicen. La estabilidad física y química se mantiene durante 24 horas a temperatura ambiente y con iluminación fluorescente después de su reconstitución. La refrigeración (2 a 8°C) y la protección de la luz de las soluciones preparadas en dextrosa al 5% confieren estabilidad por 48 horas. Utilice las soluciones de Irinotecan preparadas dentro de las 6 horas siguientes si están a temperatura ambiente. Evite la congelación de Irinotecan y las soluciones administradas, ya que puede causar precipitación del fármaco. No se recomienda la refrigeración de las soluciones preparadas con solución salina. No se recomienda la mezcla física con otros fármacos. Inspeccionar en busca de partículas, precipitación o decoloración previa a su uso.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de julio de 2021.