

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CLORHIDRATO DE IRINOTECAN
Forma farmacéutica:	Solución inyectable IV
Fortaleza:	100 mg/5 mL
Presentación:	Estuche por 6 viales de vidrio ámbar con 5 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	QILU PHARMACEUTICAL (HAINAN) CO., LTD., Hainan, China.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	QILU PHARMACEUTICAL (HAINAN) CO., LTD., Hainan, China. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	016-26D1
Fecha de Inscripción:	11 de mayo 2026
Composición:	
Cada vial contiene:	
Clorhidrato de Irinotecan	100,0 mg
Sorbitol	45,0 mg
Ácido Láctico	0,9 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

La inyección de clorhidrato de irinotecán está indicada como parte del tratamiento de primera línea, en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV), para pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

La inyección de clorhidrato de irinotecán está indicada para pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto cuya enfermedad ha recidivado o progresado tras el tratamiento inicial con fluorouracilo.

Contraindicaciones

La inyección de clorhidrato de irinotecán está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a sus excipientes.

Contiene sorbitol, no administrar en pacientes con intolerancia a la fructosa.

El sorbitol es una fuente de fructosa. Los pacientes que padecen intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), no pueden descomponerla, lo que puede provocar efectos adversos graves.

Antes de recibir este medicamento, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de IHF.

Los bebés y los niños (menores de 2 años de edad) podrían no estar diagnosticados de intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF).

Los medicamentos (que contienen sorbitol) que se administran por vía intravenosa pueden resultar potencialmente mortales y deben estar contraindicados para esta población a menos que exista una necesidad clínica absoluta y no exista ninguna otra alternativa disponible

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Diarrea y reacciones colinérgicas:

La diarrea temprana (que se presenta durante o poco después de la infusión de clorhidrato de irinotecán) suele ser transitoria y rara vez grave. Puede ir acompañada de síntomas colinérgicos como rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor facial e hiperperistalsis intestinal, que puede causar cólicos abdominales. También puede presentarse bradicardia. La diarrea temprana y otros síntomas colinérgicos pueden prevenirse o tratarse. Considere la administración profiláctica o terapéutica de 0,25 mg a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté clínicamente contraindicada). Se espera que estos síntomas se presenten con mayor frecuencia con dosis más altas de irinotecán.

La diarrea tardía (que generalmente ocurre más de 24 horas después de la administración de la inyección de clorhidrato de irinotecán) puede ser potencialmente mortal, ya que puede prolongarse y provocar deshidratación, desequilibrio electrolítico o sepsis. La diarrea tardía de grado 3-4 se presentó en el 23-31% de los pacientes que recibieron dosis semanales. En los estudios clínicos, el tiempo medio hasta la aparición de la diarrea tardía fue de 5 días con la administración cada 3 semanas y de 11 días con la administración semanal. La diarrea tardía puede complicarse con colitis, ulceración, sangrado, íleo, obstrucción e infección. Se han notificado casos de megacolon y perforación intestinal. Los pacientes deben tener loperamida disponible para iniciar el tratamiento de la diarrea tardía. Se debe comenzar con loperamida ante el primer episodio de heces blandas o mal formadas o ante la aparición más temprana de deposiciones más frecuentes de lo normal. Un régimen de dosificación para loperamida es de 4 mg al 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 el uso 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. Se debe controlar y reponer líquidos y electrolitos. Se debe administrar antibióticos en caso de íleo, fiebre o neutropenia grave. Los tratamientos de quimioterapia semanales posteriores deben retrasarse hasta que los pacientes recuperen la función intestinal previa al tratamiento durante al menos 24 horas sin medicación antidiarreica. Los pacientes no deben recibir tratamiento con irinotecán hasta que se resuelva la obstrucción intestinal. Si se presenta diarrea tardía de grado 2, 3 o 4, se deben disminuir las dosis posteriores de la inyección de clorhidrato de irinotecán.

Evite el uso de diuréticos o laxantes en pacientes con diarrea.

Mielosupresión

La inyección de clorhidrato de irinotecán puede causar mielosupresión grave. Se han producido infecciones bacterianas, virales y fúngicas en pacientes tratados con la inyección de clorhidrato de irinotecán.

Se han notificado muertes por sepsis tras neutropenia grave en pacientes tratados con la inyección de clorhidrato de irinotecán. En los estudios clínicos que evaluaron la pauta de

dosificación semanal, la fiebre neutropénica (neutropenia de grado 4 del NCI concurrente con fiebre de grado 2 o superior) se produjo en el 3 % de los pacientes; el 6 % de los pacientes recibieron G-CSF para el tratamiento de la neutropenia. La neutropenia febril debe tratarse de inmediato con antibióticos (véase Advertencias y precauciones). Suspenda la inyección de clorhidrato de irinotecán si se produce fiebre neutropénica o si el recuento absoluto de neutrófilos disminuye a $<1000/\text{mm}^3$. Tras la recuperación a un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1000/\text{mm}^3$, las dosis posteriores de la inyección de clorhidrato de irinotecán deben reducirse [véase Posología y administración]. En los ensayos de administración semanal, la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 fue mayor en pacientes que habían recibido radioterapia pélvica/abdominal previa que en aquellos que no la habían recibido (48 % [13/27] frente a 24 % [67/277]; $p = 0,04$). Los pacientes que han recibido radioterapia pélvica/abdominal previa tienen un mayor riesgo de mielosupresión grave tras la administración de la inyección de clorhidrato de irinotecán. Con base en los escasos datos disponibles, no se recomienda la administración concomitante de la inyección de clorhidrato de irinotecán con la radioterapia.

Los pacientes con niveles séricos basales de bilirrubina total de 1,0 mg/dL o más también tuvieron una mayor probabilidad de experimentar neutropenia de grado 3 o 4 en el primer ciclo que aquellos con niveles de bilirrubina inferiores a 1,0 mg/dL (50 % [19/38] frente a 18 % [47/266]; $p < 0,001$). Los pacientes con glucuronidación deficiente de la bilirrubina, como aquellos con síndrome de Gilbert, pueden tener un mayor riesgo de mielosupresión al recibir tratamiento con inyección de clorhidrato de irinotecán.

Mayor riesgo de neutropenia en pacientes con actividad reducida de UGT1A1.

Estudios publicados han demostrado que las personas homocigotas para los alelos UGT1A1*28 o *6 (*28/*28, *6/*6), o heterocigotas compuestas o dobles para los alelos UGT1A1*28 y *6 (*6/*28), tienen un mayor riesgo de desarrollar neutropenia grave o potencialmente mortal durante el tratamiento con clorhidrato de irinotecán inyectable. Estas personas metabolizan mal la UGT1A1 y experimentan una mayor exposición sistémica al SN-38, un metabolito activo del irinotecán. Las personas heterocigotas para los alelos UGT1A1*28 o *6 (*1/*28, *1/*6) son metabolizadores intermedios y pueden presentar un mayor riesgo de neutropenia grave o potencialmente mortal [véase Posología y administración (2) y Farmacología clínica (12.3, 12.5)].

Considere realizar una prueba de genotipado UGT1A1 para los alelos *28 y *6 con el fin de determinar el estado metabólico de UGT1A1 [véase Farmacología clínica (12.5)].

Al administrar la inyección de clorhidrato de irinotecán, considere reducir la dosis inicial de al menos un nivel en pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos para los alelos UGT1A1*28 y/o *6 (*28/*28, *6/*6, *6/*28).

Se debe vigilar de cerca a los pacientes con alelos UGT1A1*28 o *6 para detectar neutropenia durante y después del tratamiento con clorhidrato de irinotecán inyectable. Se desconoce la reducción precisa de la dosis en esta población de pacientes. Es posible que se requieran modificaciones posteriores de la dosis según la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides graves. Suspenda la inyección de clorhidrato de irinotecán si se produce una reacción anafiláctica.

Insuficiencia renal

Se han identificado casos de insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda, generalmente en pacientes con depleción de volumen debido a vómitos y/o diarrea intensos.

Toxicidad pulmonar

Se han producido eventos similares a la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo casos mortales, en pacientes que recibieron irinotecán (en combinación y en monoterapia). Los factores de riesgo incluyen enfermedad pulmonar preexistente, uso de fármacos neumotóxicos, radioterapia y factores estimulantes de colonias. Los pacientes con factores de riesgo deben ser monitorizados de cerca para detectar síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con irinotecán. En estudios japoneses, se observó un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax en un pequeño porcentaje de pacientes. La disnea, la tos y la fiebre nuevas o progresivas deben motivar la interrupción de la quimioterapia, a la espera de una evaluación diagnóstica. Si se diagnostica IPD, se debe suspender el irinotecán y otros tratamientos de quimioterapia e instaurar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Toxicidad del régimen de 5 días

Fuera de un estudio clínico bien diseñado, la inyección de clorhidrato de irinotecán no debe utilizarse en combinación con un régimen de 5-FU/LV administrado durante 4-5 días consecutivos cada 4 semanas debido a informes de mayor toxicidad, incluyendo muertes tóxicas. La inyección de clorhidrato de irinotecán debe utilizarse según lo recomendado.

Mayor toxicidad en pacientes con estado funcional 2

En pacientes que recibieron irinotecán/5-FU/LV o 5-FU/LV en los ensayos clínicos, se observaron mayores tasas de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, interrupción del tratamiento en el primer ciclo y muertes prematuras en pacientes con un estado funcional basal de 2 que en pacientes con un estado funcional basal de 0 o 1.

Toxicidad embriofetal

Según su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, la inyección de clorhidrato de irinotecán puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios con animales, la administración intravenosa de irinotecán durante el periodo de organogénesis provocó mortalidad embriofetal y teratogenicidad en animales gestantes a exposiciones inferiores a la exposición humana, según el área bajo la curva (AUC) a la dosis clínica de 125 mg/m². Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Se debe aconsejar a las pacientes en edad reproductiva que eviten el embarazo y que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con la inyección de clorhidrato de irinotecán y durante 6 meses después de la última dosis. Se debe aconsejar a los pacientes varones con parejas femeninas en edad reproductiva que utilicen preservativos durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de la inyección de clorhidrato de irinotecán.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se ha establecido el uso de la inyección de clorhidrato de irinotecán en pacientes con insuficiencia hepática significativa. En los ensayos clínicos con cualquiera de las pautas de dosificación, no se administró irinotecán a pacientes con bilirrubina sérica >2,0 mg/dL, transaminasas >3 veces el límite superior de la normalidad en ausencia de metástasis hepáticas, o transaminasas >5 veces el límite superior de la normalidad en presencia de metástasis hepáticas. En los ensayos clínicos con la pauta de dosificación semanal, los pacientes con niveles basales de bilirrubina total sérica ligeramente elevados (1,0 a 2,0 mg/dL) tuvieron una probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia de grado 3 o 4 en el primer ciclo que aquellos con niveles de bilirrubina inferiores a 1,0 mg/dL (50 % [19/38] frente a 18 % [47/226]; p < 0,001).

Efectos indeseables:

Experiencia en estudios clínicos.

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de

reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las 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 los estudios clínicos de terapia combinada son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, anorexia, mucositis, neutropenia, leucopenia (incluida la linfocitopenia), anemia, trombocitopenia, astenia, dolor, fiebre, infección, bilirrubina anormal y alopecia.

Las reacciones adversas comunes ($\geq 30\%$) observadas en los estudios clínicos de monoterapia son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, anorexia, neutropenia, leucopenia (incluida la linfocitopenia), anemia, astenia, fiebre, pérdida de peso y alopecia.

Terapia combinada de primera línea

Un total de 955 pacientes con cáncer colorrectal metastásico recibieron los regímenes recomendados de irinotecán en combinación con 5-FU/LV, 5-FU/LV solo o irinotecán solo. En los dos estudios de fase 3, 370 pacientes recibieron irinotecán en combinación con 5-FU/LV, 362 pacientes recibieron 5-FU/LV solo y 223 pacientes recibieron irinotecán solo.

En el estudio 1, 49 pacientes (7,3 %) fallecieron dentro de los 30 días posteriores al último tratamiento del estudio: 21 (9,3 %) recibieron irinotecán en combinación con 5-FU/LV, 15 (6,8 %) recibieron 5-FU/LV solo y 13 (5,8 %) recibieron irinotecán solo. Se produjeron muertes potencialmente relacionadas con el tratamiento en 2 (0,9 %) pacientes que recibieron irinotecán en combinación con 5-FU/LV (2 fiebre neutropénica/sepsis), 3 (1,4 %) pacientes que recibieron 5-FU/LV solo (1 fiebre neutropénica/sepsis, 1 hemorragia del SNC durante trombocitopenia, 1 desconocida) y 2 (0,9 %) pacientes que recibieron irinotecán solo (2 fiebre neutropénica). Se notificaron muertes por cualquier causa dentro de los 60 días posteriores al primer tratamiento del estudio para 15 (6,7 %) pacientes que recibieron irinotecán en combinación con 5-FU/LV, 16 (7,3 %) pacientes que recibieron 5-FU/LV solo y 15 (6,7 %) pacientes que recibieron irinotecán solo. Se notificaron interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos en 17 (7,6 %) pacientes que recibieron irinotecán en combinación con 5-FU/LV, 14 (6,4 %) pacientes que recibieron 5-FU/LV solo y 26 (11,7 %) pacientes que recibieron irinotecán solo.

En el Estudio 2, 10 (3,5 %) pacientes fallecieron dentro de los 30 días posteriores al último tratamiento del estudio: 6 (4,1 %) recibieron irinotecán en combinación con 5-FU/LV y 4 (2,8 %) recibieron 5-FU/LV solo. Se registró una muerte potencialmente relacionada con el tratamiento, que ocurrió en un paciente que recibió irinotecán en combinación con 5-FU/LV (0,7 %, sepsis neutropénica). Se notificaron fallecimientos por cualquier causa dentro de los 60 días posteriores al primer tratamiento del estudio en 3 (2,1 %) pacientes que recibieron irinotecán en combinación con 5-FU/LV y en 2 (1,4 %) pacientes que recibieron 5-FU/LV solo. Se notificaron interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos en 9 (6,2 %) pacientes que recibieron irinotecán en combinación con 5-FU/LV y en 1 (0,7 %) paciente que recibió 5-FU/LV solo. Los eventos adversos más significativos desde el punto de vista clínico en pacientes que recibieron terapia con irinotecán fueron diarrea, náuseas, vómitos, neutropenia y alopecia. En el estudio 1, la neutropenia de grado 4, la fiebre neutropénica (definida como fiebre de grado 2 y neutropenia de grado 4) y la mucositis se observaron con menor frecuencia con la administración semanal de irinotecán/5-FU/LV que con la administración mensual de 5-FU/LV.

Terapia de segunda línea con un solo agente Pauta de dosificación semanal

En tres estudios clínicos que evaluaron la pauta de dosificación semanal, 304 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto que había recidivado o progresado tras la terapia con 5-FU fueron tratados con inyección de clorhidrato de irinotecán. Diecisiete de los pacientes fallecieron dentro de los 30 días posteriores a la administración de la inyección de clorhidrato de irinotecán; en cinco casos (1,6%, 5/304), las muertes fueron potencialmente relacionadas con el fármaco. Uno de los pacientes falleció por

sepsis neutropénica sin fiebre. Nueve pacientes (3,0%) presentaron fiebre neutropénica; estos pacientes se recuperaron con tratamiento de soporte.

Ciento diecinueve (39,1%) de los 304 pacientes fueron hospitalizados debido a eventos adversos; 81 (26,6%) pacientes fueron hospitalizados por eventos considerados relacionados con la administración de la inyección de clorhidrato de irinotecán. Las principales causas de hospitalización relacionadas 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%).

La primera dosis de al menos un ciclo de inyección de clorhidrato de irinotecán se redujo en el 67 % de los pacientes que iniciaron los estudios con la dosis inicial de 125 mg/m². Se requirieron reducciones de dosis dentro del ciclo en el 32 % de los ciclos iniciados con la dosis de 125 mg/m². Las razones más comunes para la reducción de dosis fueron diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3 %) interrumpieron el tratamiento con la inyección de clorhidrato de irinotecán debido a eventos adversos.

Esquema de dosificación de una vez cada 3 semanas.

Un total de 535 pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad había recidivado o progresado tras un tratamiento previo con 5-FU participaron en los dos estudios de fase 3: 316 recibieron irinotecán, 129 recibieron 5-FU y 90 recibieron los mejores cuidados paliativos. Once pacientes (3,5%) tratados con irinotecán fallecieron en los 30 días posteriores al tratamiento. En tres casos (1%, 3/316), los fallecimientos estuvieron potencialmente relacionados con el tratamiento con irinotecán y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea de grado 4 y astenia, respectivamente. Un paciente (0,8%, 1/129) tratado con 5-FU falleció en los 30 días posteriores al tratamiento; este fallecimiento se atribuyó a diarrea de grado 4. Se registraron hospitalizaciones por eventos adversos graves al menos una vez en el 60 % (188/316) de los pacientes que recibieron 10 irinotecán, en el 63 % (57/90) de los que recibieron cuidados paliativos y en el 39 % (50/129) de los que recibieron terapia basada en 5-FU. El 8 % de los pacientes tratados con irinotecán y el 7 % de los tratados con terapia basada en 5-FU interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos. De los 316 pacientes tratados con irinotecán, los eventos adversos clínicamente más significativos (todos los grados, 1-4) fueron diarrea (84 %), alopecia (72 %), náuseas (70 %), vómitos (62 %), síntomas colinérgicos (47 %) y neutropenia (30 %).

La incidencia de acatisia en los ensayos clínicos con la pauta de dosificación semanal fue mayor (8,5 %, 4/47 pacientes) cuando se administró proclorperazina el mismo día que la inyección de clorhidrato de irinotecán que cuando estos fármacos se administraron en días diferentes (1,3 %, 1/80 pacientes). Sin embargo, la incidencia de acatisia del 8,5 % se encuentra dentro del rango notificado para el uso de proclorperazina como premedicación para otras quimioterapias.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de la inyección de clorhidrato de irinotecán. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se han observado eventos isquémicos miocárdicos tras el tratamiento con irinotecán.

Se han observado eventos tromboembólicos en pacientes que recibieron la inyección de clorhidrato de irinotecán.

Se han notificado casos de pancreatitis sintomática y elevación asintomática de las enzimas pancreáticas. Se han observado aumentos en los niveles séricos de transaminasas (es decir, AST y ALT) en ausencia de metástasis hepática progresiva.

Se ha notificado hiponatremia, principalmente con diarrea y vómitos.

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

No se puede descartar la interacción entre el irinotecán y los bloqueadores neuromusculares. El irinotecán tiene actividad anticolinesterásica, lo que puede prolongar los efectos bloqueadores neuromusculares de la succinilcolina y antagonizar el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes.

Infecciones: se han notificado infecciones fúngicas y virales.

Posología y modo de administración:

Regímenes combinados 1 y 2 para el cáncer colorrectal

Administrar la inyección de clorhidrato de irinotecán mediante infusión intravenosa durante 90 minutos, seguida de LV y 5-FU. Los regímenes actualmente recomendados se muestran en la Tabla 1.

Se puede considerar una reducción de la dosis inicial de clorhidrato de irinotecán en un nivel de dosis para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: radioterapia pélvica/abdominal previa, estado funcional 2 o niveles elevados de bilirrubina. No se puede recomendar la dosificación para pacientes con bilirrubina >2 mg/dL debido a la falta de información suficiente para recomendar una dosis en estos pacientes.

Tabla 1. Regímenes de dosificación de agentes combinados y modificaciones de dosis^a

Régimen 1 Ciclo de 6 semanas con bolo de 5-FU/LV (el siguiente ciclo comienza el día 43)	Inyección de clorhidrato de irinotecán LV 5-FU	Infusión intravenosa de 125 mg/m ² durante 90 minutos, días 1, 8, 15 y 22 Bolo intravenoso de 20 mg/m ² , días 1, 8, 15 y 22 Bolo intravenoso de 500 mg/m ² , días 1, 8, 15 y 22		
		Dosis inicial y niveles de dosis modificada (mg/m ²)		
		Dosis inicial Nivel de dosis -1 Nivel de dosis -2		
		125	100	75
Régimen 2 Ciclo de 6 semanas con infusión de 5-FU/LV (el siguiente ciclo comienza el día 43)	Inyección de clorhidrato de irinotecán LV Bolo de 5-FU Infusión de 5-FU	125 100 75 20 20 20 500 400 300		
		Infusión intravenosa de 180 mg/m ² durante 90 minutos, días 1, 15 y 29. Infusión intravenosa de 200 mg/m ² durante 2 horas, días 1, 2, 15, 16, 29 y 30. Bolo intravenoso de 400 mg/m ² , días 1, 2, 15, 16, 29 y 30. Infusión intravenosa de 600 mg/m ² durante 22 horas, días 1, 2, 15, 16, 29 y 30.		
		Dosis inicial y niveles de dosis modificada (mg/m ²)		
		Dosis inicial Nivel de dosis -1 Nivel de dosis -2		
	Inyección de clorhidrato de irinotecán	180	150	120
		200	200	200

	LV	400	320	240
	Bolo de 5-FU	600	480	360
	Infusión de 5-FU			

^aEn pacientes que continúan experimentando toxicidad, pueden justificarse reducciones de dosis más allá del Nivel de Dosis -2, con decrementos de aproximadamente el 20 %. Siempre que no se desarrolle una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuarse indefinidamente mientras los pacientes sigan experimentando beneficio clínico.

^bLa infusión se administra después de la administración en bolo.

No se recomienda la dosificación para pacientes con bilirrubina >2 mg/dL debido a la falta de información suficiente para recomendar una dosis en estos pacientes.

Modificaciones de la dosis

Según los niveles de dosis recomendados descritos en la Tabla 1, Regímenes combinados de inyección de clorhidrato de irinotecán y Modificaciones de la dosis, las dosis subsiguientes deben ajustarse como se sugiere en la Tabla 2, Modificaciones de dosis recomendadas para regímenes combinados. Todas las modificaciones de la dosis deben basarse en la toxicidad previa más grave.

Tabla 2. Modificaciones de dosis recomendadas para esquemas de combinación de inyección de clorhidrato de irinotecán/5-fluorouracilo (5-FU) /leucovorina (LV)

Los pacientes deben recuperar su función intestinal previa al tratamiento sin necesidad de medicamentos antidiarreicos durante al menos 24 horas antes de la siguiente administración de quimioterapia. No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de granulocitos haya alcanzado $\geq 1500/\text{mm}^3$ y el recuento de plaquetas $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento debe retrasarse 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 la interrupción del tratamiento.		
Toxicidad NCI CTC Grado ^a (Valor)	Durante un ciclo de terapia	Al inicio de los ciclos subsiguientes de terapia ^b
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Neutropenia		
1 (1500 a 1999/ mm^3)	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (1000 a 1499/ mm^3)	Disminuir 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (500 a 999/ mm^3)	Suprimir la dosis hasta que la afección se resuelva a grado ≤ 2 , luego disminuir 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
4 (<500/ mm^3)	Suprimir la dosis hasta que la afección se resuelva a grado ≤ 2 , luego disminuir 2 niveles de dosis	↓ 2 niveles de dosis

Fiebre neutropénica.	Omitir la dosis hasta que se resuelva, luego ↓ 2 niveles de dosis.	
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de dosis para la leucopenia o la trombocitopenia durante un ciclo de terapia y al inicio de los ciclos de terapia subsiguientes también se basan en los criterios de toxicidad del NCI y son las mismas que las recomendadas para la neutropenia anteriormente.	
Diarrea 1 (2-3 deposiciones/día > pretratamiento ^c)	Retrasar la dosis hasta que se normalicen los valores basales, luego administrar la misma dosis.	Mantener el nivel de dosis
2 (4-6 deposiciones/día > pretratamiento)	Omitir la dosis hasta que se normalicen los valores basales, luego reducir 1 nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis
3 (7-9 deposiciones/día > pretratamiento)	Omitir la dosis hasta que se normalicen los valores basales, luego reducir 1 nivel de dosis.	↓ 1 nivel de dosis
4 (≥10 deposiciones/día > pretratamiento)	Omitir la dosis hasta que se resuelva al nivel basal, luego ↓ 2 niveles de dosis	↓ 2 niveles de dosis
Otras toxicidades no hematológicas ^d		
1	Mantener la dosis.	Mantener el nivel de dosis
2	Suprimir la dosis hasta que la afección se resuelva a grado ≤ 1, luego reducir 1 nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis
3	Suprimir la dosis hasta que la afección se resuelva a grado ≤ 2, luego reducir 1 nivel de dosis.	↓ 1 nivel de dosis
4	Suprimir la dosis hasta que la afección se resuelva a grado ≤ 2, luego reducir 2 niveles de dosis.	↓ 2 niveles de dosis
	Para la mucositis/estomatitis, disminuir solo la dosis de 5-FU, no la de clorhidrato de irinotecán inyectable.	Para la mucositis/estomatitis, disminuir solo la dosis de 5-FU, no la de clorhidrato de irinotecán inyectable.

^aCriterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (versión 1.0)

^bEn relación con la dosis inicial utilizada en el ciclo anterior

^cPretratamiento

^dExcluye alopecia, anorexia y astenia

Regímenes de Agente Único para Cáncer Colorrectal 1 y 2

Administrar la inyección de clorhidrato de irinotecán mediante infusión intravenosa durante 90 minutos. Los regímenes actualmente recomendados se muestran en la Tabla 3.

Se puede considerar una reducción de la dosis inicial de clorhidrato de irinotecán en un nivel de dosis para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: radioterapia pélvica/abdominal previa, estado funcional de 2 o niveles elevados de bilirrubina. No se puede recomendar la dosificación para pacientes con bilirrubina >2 mg/dL debido a la falta de información suficiente para recomendar una dosis en estos pacientes.

Tabla 3. Regímenes de monoterapia con clorhidrato de irinotecán inyectable y modificaciones de dosis.

Régimen 1 (semanal) ^a	Infusión intravenosa de 125 mg/m ² durante 90 minutos, días 1, 8, 15 y 22, seguida de 2 semanas de descanso.		
	Dosis inicial y niveles de dosis modificada ^c (mg/m ²)		
	Dosis inicial Nivel de dosis -1 Nivel de dosis -2		
	125	100	75
Régimen 2 (cada 3 semanas) ^b	Infusión intravenosa de 350 mg/m ² durante 90 minutos, una vez cada 3 semanas.		
	Dosis inicial y niveles de dosis modificada (mg/m ²)		
	Dosis inicial Nivel de dosis -1 Nivel de dosis -2		
	350	300	250

^aLas dosis posteriores pueden ajustarse hasta 150 mg/m² o hasta 50 mg/m² en incrementos de 25 a 50 mg/m², según la tolerancia de cada paciente.

^bLas dosis posteriores pueden ajustarse hasta 200 mg/m² en incrementos de 50 mg/m², según la tolerancia de cada paciente.

^cSiempre que no se desarrolle toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuarse indefinidamente mientras los pacientes sigan experimentando beneficio clínico.

Modificaciones de dosis.

Con base en las dosis recomendadas descritas en la Tabla 3, Regímenes de monoterapia con clorhidrato de irinotecán inyectable y modificaciones de dosis, las dosis subsiguientes deben ajustarse según lo sugerido en la Tabla 4, Modificaciones de dosis recomendadas para esquemas de monoterapia. Todas las modificaciones de dosis deben basarse en la toxicidad previa más grave.

Tabla 4. Modificaciones de dosis recomendadas para esquemas de monoterapia^a

No se debe iniciar un nuevo ciclo de terapia hasta que el recuento de granulocitos haya alcanzado $\geq 1500/\text{mm}^3$ y el recuento de plaquetas $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento debe retrasarse 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 2 semanas, se debe considerar la interrupción de la inyección de clorhidrato de irinotecán.

Toxicidad más grave ^b (grado b del NCI)	Durante un ciclo de terapia	Al inicio de los siguientes ciclos (tras una recuperación adecuada), en comparación con la dosis inicial del ciclo anterior ^a .	
	Semanalmente	Semanalmente	Una vez cada 3 semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	↑ 25 mg/m ² hasta una dosis máxima de 150 mg/m ²	Mantener el nivel de dosis
Neutropenia			
1 (1500 a 1999/mm ³)	Mantener la dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (1000 a 1499/mm ³)	↓ 25 mg/m ²	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (500 a 999/mm ³)	Suspender la dosis hasta que la afección se resuelva a grado ≤ 2, luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (<500/mm ³)	Suspender la dosis hasta que la afección se resuelva a grado ≤ 2, luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Fiebre neutropénica.	Omitir la dosis hasta su resolución; luego, reducirla a 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de dosis para la leucopenia, la trombocitopenia y la anemia durante un ciclo de terapia y al inicio de los ciclos de terapia subsiguientes también se basan en los criterios de toxicidad del NCI y son las mismas que las recomendadas para la neutropenia anteriormente.		
Diarrea			
1 (2-3 deposiciones/día > pretratamiento ^c)	Mantener la dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (4-6 deposiciones/día > pretratamiento)	↓ 25 mg/m ²	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (7-9 deposiciones/día > pretratamiento)	Suspender la dosis hasta que la afección se resuelva a grado ≤ 2, luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (≥10 deposiciones/día > pretratamiento)	Suspender la dosis hasta que la afección se resuelva a grado ≤ 2, luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades no hematológicas ^d			

1	Mantener la dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2	↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
3	Suspender la dosis hasta que la afección se resuelva a grado ≤ 2, luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4	Suspender la dosis hasta que la afección se resuelva a grado ≤ 2, luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²

^aTodas las modificaciones de dosis deben basarse en la toxicidad previa más grave.

^bCriterios de toxicidad comunes del Instituto Nacional del Cáncer (versión 1.0)

^cTratamiento previo

^dExcluye alopecia, anorexia y astenia

Posología en pacientes con actividad reducida de UGT1A1

Cuando se administra en combinación con otros agentes o como agente único, considere reducir la dosis inicial de al menos un nivel de clorhidrato de irinotecán inyectable en pacientes homocigotos para los alelos UGT1A1*28 o *6 (*28/*28, *6/*6) o heterocigotos compuestos para los alelos UGT1A1*28 y *6 (*6/*28) [consulte Posología y administración, Advertencias y precauciones y Farmacología clínica]. Es posible que se requieran ajustes posteriores de la dosis según la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

Premedicación

Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con antieméticos. En los estudios clínicos del esquema de dosificación semanal, la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona administrados junto con otro tipo de agente antiemético, como un bloqueador 5-HT₃ (p. ej., ondansetrón o granisetron). Los agentes antieméticos deben administrarse el día del tratamiento, comenzando al menos 30 minutos antes de la administración de la inyección de clorhidrato de irinotecán. Los médicos también deben considerar proporcionar a los pacientes con un régimen antiemético (p. ej., proclorperazina) para su uso posterior según sea necesario. Se debe utilizar un régimen antiemético similar con la inyección de clorhidrato de irinotecán en terapia combinada.

Se debe considerar la administración profiláctica o terapéutica de atropina en pacientes que presenten síntomas colinérgicos.

Preparación de la solución para infusión:

Inspeccione el contenido del vial para detectar partículas y cambios de color, y repita la inspección al extraer el medicamento del vial a la jeringa.

La inyección de clorhidrato de irinotecán de 20 mg/mL es para un solo uso y cualquier porción no utilizada debe desecharse.

La inyección de clorhidrato de irinotecán debe diluirse antes de la infusión utilizando una técnica aséptica. La inyección de clorhidrato de irinotecán debe diluirse en solución inyectable de dextrosa al 5%, USP (preferiblemente) o solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, USP, hasta alcanzar una concentración final de 0,12 mg/mL a 2,8 mg/mL. No se deben agregar otros medicamentos a la solución para infusión. Prepare la solución para infusión inmediatamente antes de usarla e inicie la infusión lo antes posible tras su preparación. Si observa partículas visibles en la solución, deséchela. Si no puede usar la

solución de inmediato, puede conservarla hasta 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C o desecharla.

Manipulación segura

La inyección de clorhidrato de irinotecán es un medicamento peligroso. Siga los procedimientos especiales de manipulación y eliminación aplicables.¹

Se debe tener precaución al manipular y preparar las soluciones para infusión de la inyección de clorhidrato de irinotecán. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de clorhidrato de irinotecán entra en contacto con la piel, lávela inmediatamente y a fondo con agua y jabón. Si entra en contacto con las mucosas, enjuague abundantemente con agua.

Extravasación

Se debe tener cuidado para evitar la extravasación y vigilar el sitio de infusión para detectar signos de inflamación. Si se produce extravasación, se recomienda enjuagar la zona con agua estéril y aplicar hielo.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

5-Fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina (LV)

En un estudio clínico de fase 1 con irinotecán, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV) en 26 pacientes con tumores sólidos, la farmacocinética del irinotecán no se vio alterada sustancialmente con la administración conjunta de ambos fármacos. Si bien la C_{máx} y el AUC₀₋₂₄ del SN-38, el metabolito activo, se redujeron (en un 14 % y un 8 %, respectivamente) cuando se administró irinotecán seguido de 5-FU y LV, en comparación con la administración de irinotecán solo, esta secuencia de administración se utilizó en los ensayos de combinación y se recomienda [véase Posología y administración (2)].

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica in vivo o in vitro para evaluar la influencia del irinotecán en la farmacocinética del 5-FU y la LV.

Inductores potentes del CYP3A4.

La exposición al irinotecán o a su metabolito activo SN-38 se reduce considerablemente en pacientes adultos y pediátricos que reciben concomitantemente los anticonvulsivos inductores de la enzima CYP3A4, como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina o hipérico. No se ha definido la dosis inicial adecuada para pacientes que toman estos u otros inductores potentes, como rifampicina y rifabutina. Considere la posibilidad de sustituir los tratamientos que no inducen enzimas al menos dos semanas antes de iniciar la terapia con irinotecán. No administre inductores potentes del CYP3A4 junto con irinotecán a menos que no existan alternativas terapéuticas.

Inhibidores potentes de CYP3A4 o UGT1A1:

El irinotecán y su metabolito activo, SN-38, se metabolizan a través de la isoenzima del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y la uridina difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), respectivamente [véase Farmacología clínica (12.3)]. Los pacientes que reciben ketoconazol concomitantemente, un inhibidor de CYP3A4 y UGT1A1, presentan una mayor exposición al irinotecán y a su metabolito activo SN-38. La administración conjunta de irinotecán con otros inhibidores de CYP3A4 (p. ej., claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) o UGT1A1 (p. ej., atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) puede aumentar la exposición sistémica a irinotecán o SN-38. Suspenda los inhibidores potentes de CYP3A4 al menos una semana antes de comenzar el tratamiento con irinotecán. No administre inhibidores potentes de CYP3A4 o UGT1A1 junto con irinotecán a menos que no existan alternativas terapéuticas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen de riesgos

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, la inyección de clorhidrato de irinotecán puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [véase Farmacología clínica (12.1)]. Los datos disponibles posteriores a la comercialización y los datos publicados sobre el uso de la inyección de clorhidrato de irinotecán en mujeres embarazadas son insuficientes y están sesgados por el uso concomitante de otros fármacos citotóxicos, lo que impide evaluar cualquier riesgo asociado al fármaco de malformaciones congénitas graves, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. En estudios con animales, la administración intravenosa de irinotecán a ratas y conejos durante el periodo de organogénesis provocó mortalidad embriofetal y teratogenicidad en animales gestantes a exposiciones inferiores a la exposición humana según el AUC a la dosis clínica de 125 mg/m² (véase Datos). Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo basal estimado de malformaciones congénitas graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

La radiactividad relacionada con el irinotecán marcado con ¹⁴C atraviesa la placenta de ratas tras su administración intravenosa. La administración intravenosa de irinotecán a ratas a una dosis de 6 mg/kg/día (aproximadamente 0,2 veces la exposición clínica (AUC) a la dosis de 125 mg/m² según datos de exposición de un estudio independiente en ratas) durante el periodo de organogénesis provocó un aumento de la pérdida postimplantación y una disminución del número de fetos vivos; a dosis ≥ 1,2 mg/kg/día (aproximadamente 0,03 veces la exposición clínica (AUC) a la dosis de 125 mg/m² según datos de exposición de un estudio independiente en ratas) se observaron aumentos en diversas 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 según la superficie corporal) produjo resultados similares a los observados en ratas, con un aumento de la pérdida postimplantación, una disminución de fetos vivos y un incremento de las anomalías externas, viscerales y esqueléticas.

La administración de irinotecán a ratas gestantes durante el periodo posterior a la organogénesis hasta el destete, a dosis de 6 mg/kg/día, provocó una disminución de la capacidad de aprendizaje y una reducción del peso corporal de las crías hembras.

Lactancia

Resumen de riesgos

El irinotecán y sus metabolitos están presentes en la leche materna. No existe información sobre los efectos del irinotecán en el lactante ni en la producción de leche. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves por la inyección de clorhidrato de irinotecán en el lactante, se recomienda a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con clorhidrato de irinotecán ni durante los 7 días posteriores a la última dosis.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Prueba de embarazo

Verifique el estado de embarazo en pacientes femeninas en edad reproductiva antes de iniciar la inyección de clorhidrato de irinotecán.

Anticoncepción

La inyección de clorhidrato de irinotecán puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

Mujeres

Aconseje a las pacientes femeninas en edad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de la inyección de clorhidrato de irinotecán.

Hombres

Debido al potencial de genotoxicidad, aconseje a los pacientes varones con parejas femeninas en edad reproductiva que utilicen preservativos durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de la inyección de clorhidrato de irinotecán.

Infertilidad

Mujeres

Según informes posteriores a la comercialización, la fertilidad femenina puede verse afectada por el tratamiento con la inyección de clorhidrato de irinotecán. Se ha notificado disfunción menstrual tras la administración de la inyección de clorhidrato de irinotecán.

Hombres

Según los hallazgos de estudios en animales, la fertilidad masculina puede verse afectada por el tratamiento con la inyección de clorhidrato de irinotecán.

Uso pediátrico

No se ha establecido la eficacia del irinotecán en pacientes pediátricos. Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos de un solo grupo. Ciento setenta niños con tumores sólidos refractarios participaron en un ensayo de fase 2 en el que se administró una infusión de 50 mg/m² de irinotecán durante 5 días consecutivos cada 3 semanas. Cincuenta y cuatro pacientes (31,8 %) presentaron neutropenia de grado 3-4. Quince pacientes (8,8 %) presentaron fiebre. Treinta y cinco pacientes (20,6 %) presentaron diarrea de grado 3-4. Este perfil de eventos adversos fue comparable al observado en adultos. En el segundo ensayo de fase 2, realizado en 21 niños con rabdomiosarcoma no tratado previamente, se administró irinotecán a una dosis de 20 mg/m² durante 5 días consecutivos en las semanas 0, 1, 3 y 4. Esta monoterapia fue seguida de terapia multimodal. La inclusión de pacientes en la fase de monoterapia con irinotecán se interrumpió debido a la alta tasa (28,6 %) de progresión de la enfermedad y a la mortalidad temprana (14 %). El perfil de eventos adversos en este estudio fue diferente al observado en adultos; los eventos adversos de grado 3 o 4 más significativos fueron la deshidratación, que se presentó en 6 pacientes (28,6 %), asociada a hipopotasemia grave en 5 pacientes (23,8 %) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3 %); además, se notificó 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 irinotecán y SN-38 en 2 ensayos pediátricos de tumores sólidos a niveles de dosis de 50 mg/m² (infusión de 60 min, n=48) y 125 mg/m² (infusión de 90 min, n=6). El aclaramiento de irinotecán (media ± DE) fue de 17,3 ± 6,7 L/h/m² para la dosis de 50 mg/m² y de 16,2 ± 4,6 L/h/m² para la dosis de 125 mg/m², lo cual es comparable al de los adultos. Los valores de AUC de SN-38 normalizados por dosis fueron comparables entre adultos y niños. Se observó una acumulación mínima de irinotecán y SN-38 en niños con regímenes de dosificación diaria [diariamente x 5 cada 3 semanas o (diariamente x 5) x 2 semanas cada 3 semanas].

Uso en geriatría: Los pacientes mayores de 65 años deben ser monitorizados de cerca debido al mayor riesgo de diarrea temprana y tardía en esta población [véase Farmacología clínica (12.3) y Reacciones adversas (6.1)]. La dosis inicial de clorhidrato de irinotecán inyectable en pacientes de 70 años o mayores, con una pauta de administración cada 3 semanas, debe ser de 300 mg/m² [véase Farmacología clínica (12.3) y Posología y administración (2)].

La frecuencia de diarrea tardía de grado 3 y 4, según la edad, fue significativamente mayor

en pacientes ≥ 65 años que en pacientes < 65 años (40 % [53/133] frente a 23 % [40/171]; $p = 0,002$). En otro estudio con 183 pacientes tratados semanalmente, la frecuencia de diarrea tardía de grado 3 o 4 en pacientes mayores de 65 años fue del 28,6 % [26/91] y en pacientes menores de 65 años fue del 23,9 % [22/92].

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal en la farmacocinética del irinotecán. Por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de irinotecán en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento de irinotecán disminuye en pacientes con insuficiencia hepática, mientras que la exposición al metabolito activo SN-38 aumenta en comparación con la de pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de insuficiencia hepática, medido por el aumento de las concentraciones de bilirrubina total y transaminasas. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar la inyección de clorhidrato de irinotecán a pacientes con insuficiencia hepática. La tolerabilidad del irinotecán en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina mayor de 2 mg/dl) no se ha evaluado suficientemente y no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosificación.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

En los ensayos de fase 1 realizados en EE. UU., se administraron dosis únicas de hasta 345 mg/m² de irinotecán a pacientes con diversos tipos de cáncer. En ensayos realizados fuera de EE. UU., se administraron dosis únicas de hasta 750 mg/m² de irinotecán. Los efectos adversos en estos pacientes fueron similares a los notificados con la dosis y el régimen recomendados. Se han notificado casos de sobredosis con dosis de hasta aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada, que pueden ser mortales. Las reacciones adversas más significativas notificadas fueron neutropenia grave y diarrea grave. No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de clorhidrato de irinotecán inyectable. Se debe instaurar el máximo tratamiento de soporte para prevenir la deshidratación debida a la diarrea y tratar cualquier complicación infecciosa.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XX19

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01X: Otros agentes antineoplásicos, L01XX: Otros agentes antineoplásicos

Mecanismo de acción:

El irinotecán es un derivado de la camptotecina. Las camptotecinas interactúan específicamente con la enzima topoisomerasa I, que alivia la tensión torsional del ADN induciendo rupturas reversibles de cadena simple. El irinotecán y su metabolito activo, el SN-38, se unen al complejo topoisomerasa I-ADN e impiden la religación de estas rupturas. Las investigaciones actuales sugieren que la citotoxicidad del irinotecán se debe al daño en el ADN de doble cadena producido durante la síntesis de ADN, cuando las enzimas de replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN y el irinotecán o el SN-38. Las células de mamíferos no pueden reparar eficazmente estas rupturas de doble cadena.

Farmacodinamia:

El irinotecán actúa como precursor hidrosoluble del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 se forma a partir del irinotecán mediante la escisión, mediada por carboxilesterasa, del enlace

carbamato entre la porción de camptotecina y la cadena lateral de dipiperidino. El SN-38 es aproximadamente 1000 veces más potente que el irinotecán como inhibidor de la topoisomerasa I purificada a partir de líneas celulares tumorales humanas y de roedores. Los ensayos de citotoxicidad in vitro muestran que la potencia del SN-38 en relación con el irinotecán varía de 2 a 2000 veces; sin embargo, los valores del área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) plasmática para el SN-38 son del 2 % al 8 % de los del irinotecán, y el SN-38 se une en un 95 % a las proteínas plasmáticas en comparación con aproximadamente un 50 % para el irinotecán [véase Farmacología Clínica (12.3)]. Por lo tanto, se desconoce la contribución precisa del SN-38 a la actividad de la inyección de clorhidrato de irinotecán. Tanto el irinotecán como el SN-38 existen en forma de lactona activa y de anión hidroxácido inactivo. Existe un equilibrio dependiente del pH entre ambas formas, de modo que un pH ácido favorece la formación de la lactona, mientras que un pH más básico favorece la del anión hidroxácido. La administración de irinotecán ha demostrado actividad antitumoral en ratones con cánceres 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 hidróácido 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) $< 500/\text{mm}^3$, 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 mejorías 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 (%)‡	21	13	14	9

(95% IC)	(9,3-32,3)	(6,3-20,4)	(5,5-22,6)	(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
Escala funcional						
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
Escala 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:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 11 de mayo de 2026