

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Irinotecán clorhidrato (Como Trihidrato)..... 100 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para Solución para Perfusión

4. INFORMACIÓN CLÍNICA**4.1. Indicaciones Terapéuticas**

Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión está indicado para:

- Tratamiento de primera línea en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV) para pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
- Pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto cuya enfermedad ha reaparecido o progresado tras un tratamiento inicial a base de fluorouracilo.

4.2. Dosis y Vía de Administración**Dosis**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda pregunte a su médico o farmacéutico.

Regímenes combinados 1 y 2 para Cáncer colorrectal

Administrar Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión mediante perfusión intravenosa durante 90 minutos seguida de LV y 5-FU. Los regímenes recomendados actualmente se muestran en la Tabla 1.

Puede considerarse una reducción de la dosis inicial en un nivel de dosis de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión para pacientes con cualquiera de las siguientes afecciones: 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 porque no hay información suficiente para recomendar una dosis en estos pacientes.

Tabla 1: Regímenes de dosificación de agentes combinados y ajustes de dosis ^a

Régimen 1 Ciclo de 6 semanas con bolo 5-FU/LV (El próximo ciclo comienza el día 43)	Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión LV 5-FU	125 mg/m ² mediante perfusión intravenosa durante 90 minutos, días 1, 8, 15, 22 20 mg/m ² mediante inyección intravenosa en bolo, días 1, 8, 15, 22 500 mg/m ² mediante inyección intravenosa en bolo, días 1, 8, 15, 22		
	Dosis inicial y niveles de dosis ajustadas (mg/m²)	Dosis inicial	Nivel de Dosis 1	Nivel de Dosis 2
	Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión	125	100	75
	LV	20	20	20
	5-FU	500	400	300
Régimen 2 Ciclo de 6 semanas con 5-FU/LV por perfusión (El próximo ciclo comienza el día 43)	Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión LV	180 mg/m ² mediante perfusión intravenosa durante 90 minutos, días 1, 15, 29 200 mg/m ² mediante perfusión intravenosa durante 2 horas, días 1, 2, 15, 16, 29, 30		

	Bolo de 5-FU	400 mg/m ² mediante inyección intravenosa en bolo, días 1, 2, 15, 16, 29, 30		
	Perfusión de 5-FU ^b	600 mg/m ² mediante perfusión intravenosa durante 22 horas, días 1, 2, 15, 16, 29, 30		
	Dosis inicial y niveles de dosis ajustadas (mg/m²)	Dosis inicial	Nivel de Dosis 1	Nivel de Dosis 2
	Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión	180	150	120
	LV	200	200	200
	Bolo de 5-FU	400	320	240
Perfusión de 5-FU	600	480	360	

^a Las reducciones de dosis más allá del Nivel de Dosis 2 en disminuciones de $\approx 20\%$ pueden estar justificadas para pacientes que continúen experimentando toxicidad. Siempre que no se desarrolle toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuarse indefinidamente mientras los pacientes sigan experimentando beneficio clínico.

^b La perfusión sigue a la administración en bolo.

No se puede recomendar una dosificación para pacientes con bilirrubina > 2 mg/dL porque no hay información suficiente para recomendar una dosis en estos pacientes (Ver secciones 4.4, 4.6. y 5).

Ajustes de dosis

Con base en los niveles de dosis recomendados descritos en la Tabla 1, las dosis subsecuentes deben ajustarse como se sugiere en la Tabla 2. Todas las modificaciones de dosis deben basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 2. Ajustes de dosis recomendadas para los Regímenes de Combinación de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión/5-fluorouracilo (5-FU) /leucovorina (LV)

Grado de toxicidad según CCT del INC ^a (Valor)	Durante un ciclo terapéutico	Al inicio de los siguientes ciclos de tratamiento ^b
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Neutropenia		
1 (1500 a 1999/mm ³) 2 (1500 a 1499/mm ³) 3 (500 a 999/mm ³) 4 (< 500 a 999/mm ³)	Mantener el nivel de dosis Disminuir 1 nivel de dosis Omitir dosis hasta que se resuelva a \leq grado 2, luego disminuir 1 nivel de dosis Omitir dosis hasta que se resuelva a \leq grado 2, luego disminuir 2 niveles de dosis	Mantener el nivel de dosis Mantener el nivel de dosis Disminuir 1 nivel de dosis Disminuir 2 niveles de dosis
Fiebre neutropénica	Omitir dosis hasta que se resuelva a \leq grado 2, luego disminuir 2 niveles de dosis	
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis en caso de leucopenia o trombocitopenia durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos siguientes también se basan en los criterios de toxicidad del NCI y son las mismas que las recomendadas anteriormente para la neutropenia.	
Diarrea		
1 (2-3 deposiciones/día $>$ pretx ^c) 2 (4-6 deposiciones/día $>$ pretx) 3 (7-9 deposiciones/día $>$ pretx) 4 (≥ 10 deposiciones/día $>$ pretx)	Retrasar la dosis hasta que se resuelva a la línea de base, a continuación, luego dar la misma dosis Omitir dosis hasta que se resuelva a la línea de base, luego disminuir 1 nivel de dosis Omitir dosis hasta que se resuelva a la línea de base, luego disminuir 1 nivel de dosis Omitir dosis hasta que se resuelva a la línea de base, luego disminuir 2 niveles de dosis	Mantener el nivel de dosis Mantener el nivel de dosis Disminuir 1 nivel de dosis Disminuir 2 niveles de dosis
Otras toxicidades no hematológicas ^d		
1 2 3	Mantener el nivel de dosis Omitir dosis hasta que se resuelva a \leq grado 1, luego disminuir 1 nivel de dosis Omitir dosis hasta que se resuelva a \leq grado 2, luego disminuir 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis Mantener el nivel de dosis Disminuir 1 nivel de dosis

4	Omitir dosis hasta que se resuelva a \leq grado 2, luego disminuir 2 niveles de dosis Para mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-FU, no Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión	Disminuir 2 niveles de dosis Para mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-FU, no Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión
---	---	--

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

^b En relación con la dosis inicial utilizada en el ciclo anterior

^c Pretratamiento

^d Excluye alopecia, anorexia, astenia

Los pacientes deben recuperar la función intestinal previa al tratamiento sin requerir medicamentos antidiarreicos durante al menos 24 horas antes de la siguiente administración de quimioterapia. No debe iniciarse un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta $\geq 1500/\text{mm}^3$, el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento 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 suspensión del tratamiento.

Regímenes 1 y 2 en monodosis para colorrectal

Administrar Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión mediante perfusión intravenosa durante 90 minutos. Los regímenes recomendados actualmente se muestran en la Tabla 3.

Se puede considerar una reducción de la dosis inicial en un nivel de dosis de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión para pacientes con cualquiera de las siguientes afecciones: radioterapia pélvica/abdominal previa, estado funcional de 2 o niveles elevados de bilirrubina. No se puede recomendar la dosificación para pacientes con bilirrubina $> 2 \text{ mg/dL}$ porque no hay información suficiente para recomendar una dosis en estos pacientes.

Tabla 3. Regímenes de monodosis de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión y ajustes de dosis

Régimen 1 (Semanal) ^a	125 mg/m ² mediante perfusión intravenosa durante 90 minutos, días 1, 8, 15, 22 y luego 2 semanas de descanso		
	Dosis inicial y niveles de dosis ajustadas ^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 mediante perfusión intravenosa durante 90 minutos, una vez cada 3 semanas		
	Dosis inicial y niveles de dosis ajustadas (mg/m²)		
	Dosis inicial	Dosis inicial	Nivel de Dosis 2
	350	300	250

^a Las dosis posteriores pueden ajustarse hasta 150 mg/m² o hasta 50 mg/m² en disminuciones de 25 a 50 mg/m² dependiendo de la tolerancia individual del paciente.

^b Las dosis posteriores pueden ajustarse hasta 200 mg/m² en disminuciones de 50 mg/m² dependiendo de la tolerancia individual del paciente. Siempre que no se desarrolle una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuarse indefinidamente mientras los pacientes ^c sigan experimentando un beneficio clínico.

Ajustes de dosis

Con base en los niveles de dosis recomendados descritos en la Tabla 3, las dosis subsecuentes deben ajustarse como se sugiere en la Tabla 4. Todas las modificaciones de dosis deben basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 4. Ajuste de dosis recomendadas para los regímenes en monoterapia

Grado de peor toxicidad según INC ^b (Valor)	Durante un ciclo terapéutico	Al inicio de los siguientes ciclos de tratamiento (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	Aumentar 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 el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (1500 a 1499/mm ³)	Disminuir 25 mg/m ²	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (500 a 999/mm ³)	Omitir dosis hasta que se resuelva a ≤ grado 2, luego disminuir 25 mg/m ²	Disminuir 25 mg/m ²	Disminuir 50 mg/m ²
4 (< 500 a 999/mm ³)	Omitir dosis hasta que se resuelva a ≤ grado 2, luego disminuir 50 mg/m ²	Disminuir 50 mg/m ²	Disminuir 50 mg/m ²
Fiebre neutropénica	Omitir dosis hasta que se resuelva, luego disminuir 50 mg/m ² cuando se resuelva	Disminuir 50 mg/m ²	Disminuir 50 mg/m ²
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de dosis por leucopenia, trombocitopenia y anemia durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos siguientes también se basan en los criterios de toxicidad del INC y son las mismas que las recomendadas anteriormente para la neutropenia.		
Diarrea			
1 (2-3 deposiciones/día > pretx ^c)	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2 (4-6 deposiciones/día > pretx)	Disminuir 25 mg/m ²	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3 (7-9 deposiciones/día > pretx)	Omitir dosis hasta que se resuelva a ≤ grado 2, luego disminuir 25 mg/m ²	Disminuir 25 mg/m ²	Disminuir 50 mg/m ²
4 (≥ 10 deposiciones/día > pretx)	Omitir dosis hasta que se resuelva a ≤ grado 2, luego disminuir 50 mg/m ²	Disminuir 50 mg/m ²	Disminuir 50 mg/m ²
Otras toxicidades no hematológicas^d			
1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2	Disminuir 25 mg/m ²	Disminuir 25 mg/m ²	Disminuir 50 mg/m ²
3	Omitir dosis hasta que se resuelva a ≤ grado 2, luego disminuir 25 mg/m ²	Disminuir 25 mg/m ²	Disminuir 50 mg/m ²
4	Omitir dosis hasta que se resuelva a ≤ grado 2, luego disminuir 50 mg/m ²	Disminuir 50 mg/m ²	Disminuir 50 mg/m ²

^a Todas las modificaciones de dosis deben basarse en la peor toxicidad precedente

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

^c Pretratamiento

^d Excluye alopecia, anorexia, astenia

No debe iniciarse un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta $\geq 1500/\text{mm}^3$, y el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento 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 suspensión de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión.

Dosificación en pacientes con actividad reducida de UGT1A1

Cuando se administre en combinación con otros agentes, o en monoterapia, deberá considerarse una reducción de la dosis inicial en al menos un nivel de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión

en pacientes con homocigosis conocida para el alelo UGT1A1*28 (Ver sección 4.2). Sin embargo, se desconoce la reducción precisa de la dosis en esta población de pacientes, y deberán considerarse modificaciones posteriores de la dosis en función de la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

Premedicación

Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos. En los estudios clínicos del régimen posológico semanal, la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona administrados junto con otro tipo de agente antiemético, como un bloqueante de 5 HT (por ejemplo, ondansetrón o granisetron). Los agentes antieméticos deben administrarse el día del tratamiento, comenzando al menos 30 minutos antes de la administración de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión. Los médicos también deben considerar proporcionar a los pacientes un régimen antiemético (por ejemplo, proclorperazina) para su uso posterior según sea necesario. Se debe usar un régimen antiemético similar con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión en tratamiento en combinación.

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

Preparación de la Solución para Perfusión

Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión es un medicamento citotóxico. Siga los procedimientos especiales de eliminación aplicables (Ver sección 6.6).

- Inspeccione el contenido del vial en busca de partículas y decoloración. Repita la inspección cuando el medicamento se retire del vial a la jeringa.
- Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión debe diluirse antes de la administración mediante perfusión intravenosa. Este medicamento debe diluirse en Dextrosa al 5 % (preferiblemente) o 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 para perfusión intravenosa. Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión es para un solo uso y cualquier cantidad no utilizada debe desecharse.
- No se recomienda la refrigeración (Almacenamiento de 2°C a 8°C) de las mezclas que utilizan Cloruro de sodio al 0.9 %, debido a una incidencia baja y esporádica de partículas visibles. Además, el congelamiento de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión y de las mezclas de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión puede provocar la precipitación del fármaco y esto debe ser evitado. Para mayor información sobre el almacenamiento de la solución diluida ver sección 6.4.

Manipulación segura

Debe tenerse cuidado en la manipulación y preparación de soluciones para perfusión intravenosa preparadas a partir de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión. Se recomienda el uso de guantes. Si una solución de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión entra en contacto con la piel, lávela inmediatamente con abundante agua y jabón. Si Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión entra en contacto con las membranas mucosas, lávelas a fondo con agua.

Extravasación

Debe tenerse cuidado para evitar la extravasación, y el lugar de la perfusión debe vigilarse para detectar signos de inflamación. En caso de extravasación, se recomienda lavar la zona con agua estéril y aplicar hielo.

Vía de administración

Perfusión intravenosa

4.3. Contraindicaciones

- Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a sus excipientes

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

- **Pueden producirse formas tempranas y tardías de diarrea. La diarrea temprana puede ir acompañada de síntomas colinérgicos que pueden prevenirse o mejorarse con atropina. La diarrea tardía puede poner en peligro la vida y debe tratarse rápidamente con loperamida. Se debe vigilar a los pacientes con diarrea y administrar líquidos y electrolitos según sea necesario. Instaurar terapia antibiótica si los pacientes desarrollan íleo, fiebre o neutropenia grave. Interrumpir la administración de Irinotecán**

clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión y reducir las dosis posteriores si se produce diarrea grave.

- Puede producirse una mielosupresión grave

- *Diarrea y reacciones colinérgicas*

Diarrea temprana (que se produce durante o poco después de la perfusión de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión), esta suele ser transitoria y rara vez grave. Puede ir acompañada de síntomas colinérgicos de rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor e hiperperistaltismo intestinal que puede causar calambres abdominales. También puede producirse bradicardia. La diarrea precoz 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 ocurran con mayor frecuencia con dosis más altas de irinotecán.

Diarrea tardía (que generalmente se produce más de 24 horas después de la administración de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión), esta puede poner en peligro la vida del paciente ya que puede ser prolongada y provocar deshidratación, desequilibrio electrolítico o sepsis. La diarrea tardía de grado 3-4 se produjo en el 23-31 % de los pacientes que recibieron dosis semanales. En los estudios clínicos, la media del tiempo transcurrido hasta la aparición de la diarrea tardía fue de 5 días con dosis de 3 semanas y de 11 días con dosis semanales. La diarrea tardía puede complicarse con colitis, ulceración, hemorragia, íleo, obstrucción e infección. Se han notificado casos de megacolon y perforación intestinal. Los pacientes deben disponer de loperamida para iniciar el tratamiento de la diarrea tardía. Comenzar la administración de loperamida en el primer episodio de heces mal formadas o blandas o en la primera aparición de deposiciones más frecuentes de lo normal. Un régimen de dosificación para la loperamida es de 4 mg en el primer episodio de 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 utilizar 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. Vigilar y reponer líquidos y electrolitos. Utilizar antibióticos de apoyo en caso de íleo, fiebre o neutropenia grave. Los tratamientos de quimioterapia semanales posteriores deben retrasarse en los pacientes hasta que se recupere la función intestinal previa al tratamiento durante al menos 24 horas sin medicación antidiarreica. Los pacientes no deben ser tratados con irinotecán hasta la resolución de la obstrucción intestinal. Si se repite la diarrea tardía de grado 2, 3 o 4, se deben disminuir las dosis posteriores de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión. Evite el uso de diuréticos o laxantes en pacientes con diarrea (Ver sección 4.2).

- *Mielosupresión*

Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión puede causar mielosupresión grave. Se han producido infecciones bacterianas, víricas y fúngicas en pacientes tratados con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión. Se han notificado muertes por sepsis tras neutropenia grave en pacientes tratados con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión. En los estudios clínicos que evaluaron el régimen de dosificación semanal, se produjo fiebre neutropénica (neutropenia concurrente de grado 4 del INC y fiebre de grado 2 o superior) en el 3 % de los pacientes; el 6 % de los pacientes recibieron Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (FEC-G) para el tratamiento de la neutropenia. Se debe manejar la neutropenia febril rápidamente con apoyo antibiótico (Ver sección 4.4). Suspenda el uso de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión si se produce fiebre neutropénica o si el recuento absoluto de neutrófilos desciende < 1000/mm³. Después de la recuperación a un recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1000/mm³, se deben reducir las dosis subsiguientes de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión (Ver sección 4.2).

Cuando se evaluó en los ensayos de administración semanal, la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes que habían recibido irradiación pélvica/abdominal previa que en los 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 presentan un mayor riesgo de mielosupresión grave tras la administración de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión. Basándose en los escasos datos disponibles, no se recomienda la administración concomitante de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión con irradiación. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina total en suero 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 los que padecen el síndrome de Gilbert, pueden correr un mayor riesgo de mielosupresión al recibir tratamiento con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión.

- *Pacientes con actividad reducida de UGT1A1*

Los individuos homocigotos para el alelo UGT1A1*28 (genotipo UGT1A1 7/7) presentan un mayor riesgo de neutropenia tras el inicio del tratamiento con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión.

En un estudio de 66 pacientes que recibieron Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión en monoterapia (350 mg/m² una vez cada 3 semanas), la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 fue del 50 %, y en pacientes heterocigotos para este alelo (genotipo UGT1A1 6/7) la incidencia fue del 12.5 %. No se observó neutropenia de grado 4 en los pacientes homocigotos para el alelo de tipo silvestre (genotipo UGT1A1 6/6).

En un estudio prospectivo (n=250) para investigar el papel del polimorfismo UGT1A1*28 en el desarrollo de toxicidad en pacientes tratados con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión (180 mg/m²) en combinación con 5-FU/LV por perfusión, la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 fue del 4.5 %, y en pacientes heterocigotos para este alelo la incidencia fue del 5.3 %. Se observó neutropenia de grado 4 en el 1.8 % de los pacientes homocigotos para el alelo de tipo silvestre.

En otro estudio en el que 109 pacientes fueron tratados con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión (100 a 125 mg/m²) en combinación con bolo de 5-fluorouracilo y leucovorina (5-FU/LV), la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 fue del 18.2 %, y en pacientes heterocigotos para este alelo la incidencia fue del 11.1 %. Se observó neutropenia de grado 4 en el 6.8 % de los pacientes homocigotos para el alelo de tipo silvestre. Cuando se administre en combinación con otros agentes o en monoterapia, deberá considerarse una reducción de la dosis inicial de al menos un nivel de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión en pacientes que se sepa que son homocigotos para el alelo UGT1A1*28. Sin embargo, se desconoce la reducción precisa de la dosis en esta población de pacientes y deben considerarse modificaciones posteriores de la dosis en función de la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

Prueba UGT1A1

Una prueba de laboratorio está disponible para determinar el estado UGT1A1 de los pacientes. Las pruebas pueden detectar los genotipos UGT1A1 6/6, 6/7 y 7/7.

- *Hipersensibilidad*

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas o anafilactoides graves. Suspenda la administración de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión si se produce una reacción anafiláctica.

- *Deterioro renal/Insuficiencia renal*

Se han identificado alteraciones renales e insuficiencia renal aguda, generalmente en pacientes que se quedaron sin volumen a causa de vómitos y/o diarreas graves.

- *Toxicidad pulmonar*

En pacientes que reciben irinotecán (en combinación y en monoterapia) se han producido episodios similares a la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluso mortales. 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 vigilados estrechamente 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 EPI, se debe interrumpir el irinotecán y el resto de la quimioterapia e instaurar el tratamiento adecuado según sea necesario (Ver sección 4.8).

- *Toxicidad del régimen de 5 días*

Fuera de un estudio clínico bien diseñado, Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión no debe usarse en combinación con un régimen de 5-FU/LV administrado durante 4-5 días consecutivos cada 4 semanas debido a los informes de mayor toxicidad, incluidas muertes tóxicas. Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión debe usarse como se recomienda en la sección de Dosis y vía de administración (Ver sección 4.2).

- *Aumento de la toxicidad en pacientes con Estado Funcional 2*
En los pacientes que recibieron irinotecán/5-FU/LV o 5-FU/LV en los ensayos clínicos, se observaron tasas más elevadas de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolia, interrupción del tratamiento en el primer ciclo y muertes prematuras en los pacientes con un estado funcional basal de 2 que en los pacientes con un estado funcional basal de 0 o 1.
- *Toxicidad embriofetal*
Basándose en el mecanismo de acción y en los hallazgos en animales, Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión 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 produjo mortalidad embriofetal y teratogenicidad en animales preñados a exposiciones inferiores a la exposición humana basada en el área bajo la curva (AUC) a la dosis clínica de 125 mg/m². Se debe informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Se recomienda a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas y que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión y durante los 6 meses posteriores a la última dosis. Se recomienda a los varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la dosis final de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión (Ver secciones 4.6 y 5.3).
- *Pacientes con insuficiencia hepática*
No se ha establecido el uso de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión en pacientes con insuficiencia hepática significativa. En los ensayos clínicos de cualquiera de los dos regímenes de dosificación, no se administró irinotecán a pacientes con bilirrubina sérica > 2.0 mg/dL, o transaminasas > 3 veces el sobre el límite de lo normal si no hay metástasis hepática, o transaminasas > 5 veces sobre el límite de lo normal con metástasis hepática. En los ensayos clínicos del régimen posológico semanal, los pacientes con niveles basales de bilirrubina total modestamente 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) (Ver secciones 4.2 y 5).

4.5. Interacción con otros Medicamentos 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 disposición de irinotecán no se alteró sustancialmente cuando se coadministraron los fármacos. Aunque el C_{máx} y el AUC₀₋₂₄ de SN-38, el metabolito activo, se redujeron (un 14 % y un 8 %, respectivamente) cuando irinotecán fue seguido de la administración de 5-FU y LV en comparación con cuando irinotecán se administró solo, esta secuencia de administración se utilizó en los ensayos de combinación y es recomendada (Ver sección 4.2). No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica in vivo o in vitro para evaluar la influencia de irinotecán sobre la disposición de 5-FU y LV.

Inductores potentes de CYP3A4

La exposición al irinotecán o a su metabolito activo SN-38 se reduce sustancialmente en pacientes adultos y pediátricos que reciben concomitantemente los anticonvulsivos inductores de la enzima CYP3A4: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina o hierba de San Juan. No se ha definido la dosis inicial adecuada para pacientes que toman estos u otros inductores potentes como rifampicina y rifabutina. Se debe considerar la sustitución por tratamientos no inductores enzimáticos al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento con irinotecán. No se debe administrar inductores fuertes del CYP3A4 con irinotecán a menos que no existan alternativas terapéuticas.

Inhibidores potentes del CYP3A4 o UGT1A1

El irinotecán y su metabolito activo, el SN-38, se metabolizan a través de la isoenzima humana del citocromo P450 3A4 isoenzima (CYP3A4) y de la uridina difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), respectivamente (Ver sección 5). Los pacientes que reciben ketoconazol concomitante, un inhibidor de CYP3A4 y UGT1A1, tienen una mayor exposición a irinotecán y a su metabolito activo SN-38. La coadministración de irinotecán con otros inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nefinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) o UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) puede aumentar la exposición sistémica a irinotecán o SN-38. Se debe interrumpir la administración de inhibidores potentes del CYP3A4 al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con irinotecán. No se debe administrar inhibidores fuertes de CYP3A4 o UGT1A1 con irinotecán a menos que no existan alternativas terapéuticas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Prueba de embarazo

Verificar el estado del embarazo en pacientes femeninas en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión.

Anticoncepción

Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Mujeres

Se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por al menos 6 meses después de la última dosis de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión (Ver secciones 4.6 y 5.3).

Varones

Debido al potencial de genotoxicidad, se recomienda a los varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión (Ver sección 5.3).

Infertilidad

Mujeres

Según informes posteriores a la comercialización, la fertilidad femenina puede verse afectada por el tratamiento con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión. Se han notificado casos de disfunción menstrual tras la administración de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión.

Varones

Según los resultados de estudios en animales, la fertilidad masculina puede verse afectada por el tratamiento con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión (Ver sección 5.3).

Embarazo

Resumen de riesgos

Según los resultados de estudios en animales y su mecanismo de acción, Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (Ver sección 5). Los datos posteriores a la comercialización y publicados disponibles que informan sobre el uso de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión en mujeres embarazadas son insuficientes y están confusos por el uso concomitante de otros fármacos citotóxicos, para evaluar cualquier riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos mayores, 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 produjo mortalidad embrifetal y teratogenicidad en animales gestantes a exposiciones inferiores a la exposición humana basada en el AUC a la dosis clínica de 125 mg/m². (ver Datos) Se debe recomendar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. En la población general de EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 a 4 % y del 15 a 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

La radiactividad relacionada con el ¹⁴C-irinotecán atraviesa la placenta de las 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 basada en los datos de exposición de un estudio separado en ratas) durante el periodo de organogénesis produjo un aumento de la pérdida post-implantación y una disminución del número de fetos vivos; a dosis \geq 1.2 mg/kg/día (aproximadamente 0.03 veces la exposición clínica (AUC) a la dosis de 125 mg/m² basada en datos de exposición de un estudio separado en ratas) se produjeron 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 el AUC) produjo resultados similares a los de las ratas, con un aumento de la pérdida post-implantación, una disminución de los fetos vivos y un aumento de las anomalías externas, viscerales y esqueléticas. La administración de irinotecán a madres de rata durante el periodo comprendido entre la organogénesis y el destete a dosis de 6 mg/kg/día provocó una disminución de la capacidad de aprendizaje y del peso corporal de las hembras en la descendencia.

Lactancia

Resumen de riesgos

El irinotecán y sus metabolitos están presentes en la leche humana. No se dispone de información sobre los efectos de irinotecán en el lactante, ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión en el niño lactante, se recomienda a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión y durante los 7 días posteriores a la última dosis.

Uso en poblaciones específicas

Uso pediátrico

No se ha establecido la eficacia de 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 perfundieron 50 mg/m² de irinotecán durante 5 días consecutivos cada 3 semanas. 54 (31.8 %) pacientes experimentaron neutropenia de grado 3-4. La neutropenia se complicó con fiebre en 15 (8.8 %) pacientes. Se observó diarrea de grado 3-4 en 35 (20.6 %) pacientes. Este perfil de reacciones adversas fue comparable al observado en adultos. En el segundo ensayo de fase 2 de 21 niños con rhabdomyosarcoma no tratado previamente, se perfundieron 20 mg/m² de irinotecán durante 5 días consecutivos en las semanas 0, 1, 3 y 4. Este tratamiento en monoterapia fue seguido de una terapia multimodal. La progresión en la fase de monoterapia de irinotecán se interrumpió debido a la elevada tasa (28.6 %) de enfermedad progresiva y a las muertes tempranas (14 %). El perfil de reacciones adversas fue diferente en este estudio del observado en adultos; las reacciones adversas de grado 3 o 4 más significativas fueron la deshidratación experimentada por 6 pacientes (28.6 %) asociada a hipopotasemia grave en 5 pacientes (23.8 %) e hiponatremia en 3 pacientes (14.3 %); además, se notificaron infecciones 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 con dosis de 50 mg/m² (perfusión de 60 minutos, n=48) y 125 mg/m² (perfusión de 90 minutos, n=6). El aclaramiento de irinotecán (media ± D.E.) 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 que es comparable al de los adultos. Los valores 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 [diaria x 5 cada 3 semanas o (diaria x 5) x 2 semanas cada 3 semanas].

Uso geriátrico

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes mayores de 65 años debido al mayor riesgo de diarrea temprana y tardía en esta población (Ver secciones 4.8 y 5). La dosis inicial Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión en pacientes de 70 años o más para el régimen posológico de una vez cada 3 semanas debe ser de 300 mg/m² (Ver secciones 4.2 y 5). 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 de 183 pacientes tratados con el régimen semanal, la frecuencia de diarrea tardía de grado 3 o 4 en pacientes ≥ 65 años fue del 28.6 % [26/91] y en pacientes < 65 años fue del 23.9 % [22/92].

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento de irinotecán disminuye en pacientes con insuficiencia hepática, mientras que la exposición al metabolito activo SN-38 aumenta en relación con la de los pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro hepático medido por elevaciones en las concentraciones de bilirrubina total y transaminasas. Por lo tanto, tenga precaución al administrar Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión a pacientes con insuficiencia hepática. No se ha evaluado suficientemente la tolerabilidad de irinotecán en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina superior a 2 mg/dL), por lo que no pueden hacerse recomendaciones sobre la dosificación (Ver secciones 4.2, 4.4 y 5).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones Adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

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

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$) observadas en estudios clínicos de tratamiento en monoterapia son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, anorexia, neutropenia, leucopenia (incluida linfocitopenia), anemia, astenia, fiebre, disminución del peso corporal y alopecia.

Tratamiento de primera línea en combinación

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 (Ver sección 4.2).

En el Estudio 1, 49 (7.3 %) pacientes fallecieron en los 30 días siguientes 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 en los 60 días siguientes al primer tratamiento del estudio en 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 debidas a reacciones adversas 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 en los 30 días siguientes 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. Hubo una muerte potencialmente relacionada con el tratamiento, que se produjo en un paciente que recibió irinotecán en combinación con 5-FU/LV (0.7 %, sepsis neutropénica). Se notificaron muertes por cualquier causa en los 60 días siguientes 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 debidas a reacciones adversas 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.

Las reacciones adversas clínicamente más significativas para los pacientes que recibieron tratamiento basado en irinotecán fueron diarrea, náuseas, vómitos, neutropenia y alopecia. Las reacciones adversas clínicamente más significativas en los pacientes tratados con 5-FU/LV fueron diarrea, neutropenia, fiebre neutropénica y mucositis. 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.

En las Tablas 5 y 6 se enumeran las reacciones adversas clínicamente relevantes notificados en los Estudios 1 y 2, respectivamente.

Tabla 5. Estudio 1: Porcentaje (%) de pacientes que experimentaron reacciones adversas clínicamente relevantes en tratamientos en combinación*

Reacciones adversas	Estudio 1					
	Irinotecán + Bolo de 5-FU/LV semanal x 4 cada 6 semanas N=225		Bolo de 5-FU/LV diario x 5 cada 4 semanas N=219		Irinotecán semanas x 4 cada 6 semanas N=223	
	Grado 1-4	Grado 3 & 4	Grado 1-4	Grado 3 & 4	Grado 1-4	Grado 3 & 4
TOTAL, Reacciones adversas	100	53.3	100	45.7	99.6	45.7
GASTROINTESTINAL						
Diarrea	84.9	22.7	69.4	13.2	83.0	31.0
Tardía	-	15.1	-	5.9	-	18.4
Grado 3	-	7.6	-	7.3	-	12.6
Grado 4	45.8	4.9	31.5	1.4	43.0	6.7

Temprana						
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
Estreñimiento	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
HEMATOLÓGICO						
Neutropenia	96.9	53.8	98.6	66.7	96.4	31.4
Grado 3	-	29.8	-	23.7	-	19.3
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	96.0	2.6	98.6	2.7	96.0	1.7
Infección neutropénica	-	1.8	-	0	-	2.2
ORGANISMO EN GENERAL						
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
METABÓLICO Y NUTRICIONAL						
Bilirrubina	87.6	7.1	92.2	8.2	83.9	7.2
DERMATOLÓGICO						
Dermatitis exfoliativa	0.9	0	3.2	0.5	0	0
Erupción	19.1	0	26.5	0.9	14.3	0.4
Alopecia ^a	43.1	-	26.5	-	46.1	-
RESPIRATORIO						
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
NEUROLÓGICO						
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
Reacciones tromboembólicas ^b	9.3	-	11.4	-	5.4	-

^a Gravedad de las reacciones adversas según los CTC (Criterios de terminología común) del NCI (Instituto Nacional del Cáncer) (versión 1.0)

^a Caída completa del cabello = grado 2

^b Incluye angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia en la extremidad inferior, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, trastorno vascular periférico, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastorno vascular.

Tabla 6. Estudio 2: Porcentaje (%) de pacientes que experimentaron reacciones adversas clínicamente relevantes en tratamientos en combinación*

Reacciones adversas	Estudio 2			
	Irinotecán + 5- FU/LV por perfusión días 1 y 2 cada 2 semanas N= 145		5- FU/LV por perfusión días 1 y 2 cada 2 semanas N= 143	
	Grado 1- 4	Grado 3 & 4	Grado 1- 4	Grado 3 & 4
TOTAL, Reacciones adversas	100	72.4	100	39.2
GASTROINTESTINAL				
Diarrea	72.4	14.4	44.8	6.3
Tardía	-	10.3	-	4.2
Grado 3	-	4.1	-	2.1

Grado 4	28.3	1.4	0.7	0
Síndrome colinérgico ^a				
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
Estreñimiento	30.3	0.7	25.2	1.4
Mucositis	40.0	4.1	28.7	2.8
HEMATOLÓGICO				
Neutropenia	82.5	46.2	47.9	13.4
Grado 3	-	36.4	-	12.7
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
ORGANISMO EN GENERAL				
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
METABÓLICO Y NUTRICIONAL				
Bilirrubina	19.1	3.5	35.9	10.6
DERMATOLÓGICO				
Síndrome de mano-pie	10.3	0.7	12.6	0.7
Signos cutáneos	17.2	0.7	20.3	0
Alopecia ^b	56.6	-	16.8	-
RESPIRATORIO				
Disnea	9.7	1.4	4.9	0
CARDIOVASCULAR				
Hipotensión	3.4	1.4	0.7	0
Reacciones tromboembólicas ^c	11.7	-	5.6	-

^a Gravedad de las reacciones adversas según los CTC del NCI (versión 1.0)

^a Incluye rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, sofocos, calambres abdominales o diarrea (que ocurren durante o poco después de la perfusión de irinotecán).

^b Caída completa del cabello = grado 2

^c Incluye angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia en la extremidad inferior, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, trastorno vascular periférico, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastorno vascular.

Tratamiento de segunda línea con monoterapia

Régimen de dosificación semanal

En tres estudios clínicos en los que se evaluó el régimen de dosificación semanal, 304 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto que había retornado o progresado tras un tratamiento basado en 5-FU fueron tratados con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión. Diecisiete de los pacientes fallecieron en los 30 días siguientes a la administración de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión; en cinco casos (1.6 %, 5/304), las muertes estuvieron potencialmente relacionadas con el fármaco. Uno de los pacientes murió de sepsis neutropénica sin fiebre. Se produjo fiebre neutropénica en otros nueve (3.0 %) pacientes; estos pacientes se recuperaron con cuidados de apoyo.

Ciento diecinueve (39.1 %) de los 304 pacientes fueron hospitalizados a causa de reacciones adversas; 81 (26.6 %) pacientes fueron hospitalizados por reacciones consideradas relacionadas con la administración de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión. Los principales motivos de hospitalización relacionados 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 Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión se redujo en el 67 % de los pacientes que iniciaron los estudios con la dosis inicial de 125 mg/m². En el 32 % de los ciclos iniciados con la dosis de 125 mg/m² fue necesario reducir la dosis dentro del ciclo. Los motivos más frecuentes de reducción de dosis fueron diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece (4.3 %) pacientes interrumpieron el

tratamiento con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas de la Tabla 7 se basan en la experiencia de los 304 pacientes incluidos en los tres estudios descritos en los estudios clínicos (Ver sección 5.4).

Tabla 7. Reacciones adversas ocurridos en > 10 % de 304 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto previamente tratados ^a

Sistema corporal y efecto	Porcentaje de pacientes que informan	
	Grados 1- 4 según NCI	Grados 3 & 4 según NCI
GASTROINTESTINAL		
Diarrea (Tardía) ^b	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) ^c	51	8
Estreñimiento	30	2
Flatulencia	12	0
Estomatitis	12	1
Dispepsia	10	0
HEMATOLÓGICO		
Leucopenia	63	28
Anemia	60	7
Neutropenia	54	26
500 a < 1000/mm ³ (grado 3)	—	(15)
< 500/mm ³ (grado 4)	—	(12)
ORGANISMO EN GENERAL		
Astenia	76	12
Calambres abdominales/Dolor	57	16
Fiebre	45	1
Dolor	24	2
Dolor de cabeza	17	1
Dolor de espalda	14	2
Escalofríos	14	0
Infección menor ^d	14	0
Edema	10	1
Agrandamiento abdominal	10	0
METABÓLICO Y NUTRICIONAL		
Disminución de peso corporal	30	1
Deshidratación	15	4
Aumento de la Fosfatasa alcalina	13	4
Aumento de la AST	10	1
DERMATOLÓGICO		
Alopecia	60	N.A ^e
Sudoración	16	0
Erupción	13	1
RESPIRATORIO		
Disnea	22	4
Aumento de la tos	17	0
Rinitis	16	0
NEUROLÓGICO		
Insomnio	19	0
Mareos	15	0
CARDIOVASCULAR		
Vasodilatación (Enrojecimiento)	11	0

^a Gravedad de las reacciones adversas basada en el CTC según NCI (versión 1.0)

^b Ocurre > 24 horas después de la administración de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión

^c Ocurre ≤ 24 horas después de la administración de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión

^d Principalmente infecciones de las vías respiratorias superiores

^e No aplica, Caída completa del cabello = grado 2

Régimen de dosificación de una vez cada 3 semanas

En los dos estudios de fase 3 participaron 535 pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad había recidivado o progresado tras un tratamiento previo con 5-FU: 316 recibieron irinotecán, 129 recibieron 5-FU y 90 recibieron los mejores cuidados de apoyo. Once (3.5 %) pacientes tratados con irinotecán fallecieron en los 30 días siguientes al tratamiento. En tres casos (1 %, 3/316), las muertes estuvieron potencialmente relacionadas 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 siguientes al tratamiento; esta muerte se atribuyó a diarrea de grado 4. Las hospitalizaciones debidas a reacciones adversas graves se produjeron al menos una vez en el 60 % (188/316) de los pacientes que recibieron irinotecán, el 63 % (57/90) que recibieron los mejores cuidados de apoyo y el 39 % (50/129) que recibieron un tratamiento basado en 5-FU. El 8 % de los pacientes tratados con irinotecán y el 7 % tratados con terapia basada en 5-FU interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

De los 316 pacientes tratados con irinotecán, las reacciones adversas clínicamente más significativas (todos los grados, 1-4) fueron diarrea (84 %), alopecia (72 %), náuseas (70 %), vómitos (62 %), síntomas colinérgicos (47 %) y neutropenia (30 %). En la Tabla 8 se enumeran las reacciones adversas de grado 3 y 4 notificados en los pacientes incluidos en todos los grupos de tratamiento de los dos estudios descritos en los estudios clínicos (Ver sección 5.4).

Tabla 8. Porcentaje de pacientes que experimentaron reacciones adversas de grado 3 y 4 en estudios comparativos de tratamiento con irinotecán una vez cada tres semanas ^a

Reacciones adversas	Estudio 1		Estudio 2	
	Irinotecán N=189	MCA ^b N=90	Irinotecán N=189	5-FU N=129
TOTAL, Reacciones adversas Grado 3/4	79	67	69	54
GASTROINTESTINAL				
Diarrea	22	6	22	11
Vómitos	14	8	14	5
Náuseas	14	3	11	4
Dolor abdominal	14	16	9	8
Estreñimiento	10	8	8	6
Anorexia	5	7	6	4
Mucositis	2	1	2	5
HEMATOLÓGICO				
Leucopenia/Neutropenia	22	0	14	2
Anemia	7	6	6	3
Hemorragia	5	3	1	3
Trombocitopenia	1	0	4	2
Infección				
Sin neutropenia grado 3/4	8	3	1	4
Con neutropenia grado 3/4	1	0	2	0
Fiebre				
Sin neutropenia grado 3/4	2	1	2	0
Con neutropenia grado 3/4	2	0	4	2
ORGANISMO EN GENERAL				
Dolor	19	22	17	13
Astenia	15	19	13	12
METABÓLICO Y NUTRICIONAL				
Hepático ^c	9	7	9	6
DERMATOLÓGICO				
Síndrome de mano-pie	0	0	0	5
Signos cutáneos ^d	2	0	1	3
RESPIRATORIO ^e				
Respiratorio	10	8	5	7
NEUROLÓGICO ^f				
Neurológico	12	13	9	4
CARDIOVASCULAR ^g				
Cardiovascular	9	3	4	2
OTROS ^h				
Otros	32	28	12	14

^a Gravedad de las reacciones adversas basada en el CTC según NCI (versión 1.0)

^b Mejores cuidados de apoyo

^c Hepático incluye reacciones como ascitis e ictericia

^d Signos cutáneos incluyen reacciones como erupción cutánea

^e Respiratorio incluye reacciones como disnea y tos

^f Neurológico incluye reacciones como somnolencia

^g Cardiovascular incluye reacciones como disritmias, isquemia y disfunción cardíaca mecánica.

^h Otros incluye reacciones como lesiones accidentales, hepatomegalia, síncope, vértigo y pérdida de peso.

La incidencia de acatisia en los ensayos clínicos del régimen posológico semanal fue mayor (8.5 %, 4/47 pacientes) cuando la proclorperazina se administró el mismo día que Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión que cuando estos fármacos se administraron en días separados (1.3 %, 1/80 pacientes). Sin embargo, la incidencia del 8.5 % de acatisia está dentro del rango notificado para el uso de proclorperazina cuando se administra 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 Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Se han observado casos de isquemia miocárdica tras el tratamiento con irinotecán. Se han observado reacciones tromboembólicas en pacientes que recibieron Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión.

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

Se ha notificado hiponatremia, principalmente con diarrea y vómitos.

Se ha notificado disartria transitoria en pacientes tratados con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión; en algunos casos, la reacción se atribuyó al síndrome colinérgico observado durante o poco después de la perfusión de irinotecán.

No puede descartarse la interacción entre irinotecán y agentes bloqueantes neuromusculares. El irinotecán tiene actividad anticolinesterásica, lo que puede prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y puede antagonizarse el bloqueo neuromuscular de los fármacos no despolarizantes.

Infecciones: Se han notificado infecciones fúngicas y víricas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: ftvigilancia@labot.com.pe, Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el link: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión.

En ensayos clínicos estadounidenses de fase 1, se administraron dosis únicas de hasta 345 mg/m² de irinotecán a pacientes con diversos tipos de cáncer. En ensayos fuera de EE.UU. se han administrado dosis únicas de hasta 750 mg/m² de irinotecán. Las reacciones adversas en estos pacientes fueron similares a los notificados con la dosis y el régimen recomendados. Se han notificado casos de sobredosificación a 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 Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión. Deben instaurarse los máximos cuidados de apoyo para prevenir la deshidratación debida a la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Agentes antineoplásicos. Alcaloides vegetales y otros productos naturales. Inhibidores de la Topoisomerasa 1 (TOP1). Código ATC: L01CE02.

Mecanismo de acción

El irinotecán es un derivado de la camptotecina. Las camptotecinas interactúan específicamente con la enzima topoisomerasa I, que alivia la tensión de torsión en el ADN induciendo roturas reversibles de una sola hebra. El irinotecán y su metabolito activo SN-38 se unen al complejo topoisomerasa I-ADN e impiden la religación de estas roturas de cadena sencilla. Las investigaciones actuales sugieren que la citotoxicidad de irinotecán se debe a los daños en la doble cadena del ADN producidos durante la síntesis del 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 roturas de la doble cadena.

El irinotecán sirve como precursor hidrosoluble del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 se forma a partir de irinotecán por escisión mediada por la carboxilesterasa del enlace carbamato entre la fracción de camptotecina y la cadena lateral dipiperidina. El SN-38 es aproximadamente 1.000 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 2.000 veces; sin embargo, los valores del área plasmática bajo la curva de concentración frente al tiempo (AUC) del SN-38 son del 2 % al 8 % de los de irinotecán y el SN-38 se une a las proteínas plasmáticas en un 95 %, frente al 50 % aproximadamente que se une a las proteínas plasmáticas en el caso de irinotecán (Ver sección 5). Por lo tanto, se desconoce la contribución exacta del SN-38 a la actividad de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión. Tanto el irinotecán como el SN-38 existen en forma de lactona activa y de anión hidroxilado inactivo. Entre ambas formas existe un equilibrio dependiente del pH, de forma que un pH ácido favorece la formación de la lactona, mientras que un pH más básico favorece la forma de anión hidroxilado.

La administración de irinotecán ha producido actividad antitumoral en ratones portadores de cánceres de origen roedor y en xenoinjertos de carcinoma humano de diversos tipos histológicos.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Tras la perfusión intravenosa de irinotecán en humanos, las concentraciones plasmáticas de irinotecán disminuyen de forma multiexponencial, con una semivida de eliminación terminal media de unas 6 a 12 horas. La semivida de eliminación terminal media del metabolito activo SN-38 es de unas 10 a 20 horas. Las semividas de las formas lactonas (activas) de irinotecán y SN-38 son similares a las de irinotecán total y SN-38, ya que las formas lactona e hidroxilado están en equilibrio.

En el rango de dosis recomendado de 50 a 350 mg/m², el AUC de irinotecán aumenta linealmente con la dosis; el AUC de SN-38 aumenta menos que proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 se observan generalmente en la hora siguiente al final de una perfusión de 90 minutos de irinotecán. En la Tabla 9 se resumen los parámetros farmacocinéticos de irinotecán y SN-38 tras una perfusión de 90 minutos de irinotecán a dosis de 125 y 340 mg/m² determinados en dos estudios clínicos en pacientes con tumores sólidos:

Tabla 9. Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios (± desviación estándar) de irinotecán y SN-38 en pacientes con tumores sólidos

Dosis (mg/m ²)	Irinotecán					SN-38		
	Cmáx (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	V _z (L/m ²)	CL (L/h/m ²)	Cmáx (ng/mL)	AUC 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 máx: Concentración plasmática máxima

AUC₀₋₂₄: Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta 24 horas después del final de la perfusión de 90 minutos

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

V_z: Volumen de distribución de la fase de eliminación terminal

CL: Eliminación sistémica total

^a: Muestras de plasma recolectadas durante las 24 horas siguientes al final de la perfusión de 90 minutos.

^b: Muestras de plasma recolectadas durante las 48 horas siguientes al final de la perfusión de 90 minutos. Debido al período de recolección más largo, estos valores proporcionan un reflejo más exacto de las semividas de eliminación terminal de irinotecán y el SN-38.

Distribución

El irinotecán presenta una unión moderada a las proteínas plasmáticas (entre el 30 % y el 68 %). El SN-38 se une en alto grado a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente el 95 %). La proteína plasmática a la que se unen predominantemente el irinotecán y el SN-38 es la albúmina.

Metabolismo

El irinotecán está sujeto a una amplia conversión metabólica por parte de varios sistemas enzimáticos, incluidas las esterasas para formar el metabolito activo SN-38, y el UGT1A1 que media en la glucuronidación del SN-38 para formar el metabolito glucurónido inactivo SN-38G. El irinotecán también puede sufrir un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4 para dar lugar a varios productos de oxidación inactivos, uno de los cuales puede ser hidrolizado por la carboxilesterasa para liberar SN-38. Los estudios in vitro indican que el irinotecán, el SN-38 y otro metabolito, el ácido aminopentano carboxílico (APC), no inhiben las isozimas del citocromo P-450. La actividad de UGT1A1 se reduce en individuos con polimorfismos genéticos que conducen a una actividad enzimática reducida, como el polimorfismo UGT1A1*28. Aproximadamente el 10 % de la población norteamericana es homocigota para el alelo UGT1A1*28 (también denominado genotipo UGT1A1 7/7). En un estudio prospectivo, en el que se administró irinotecán en monoterapia (350 mg/m²) en un régimen de una vez cada 3 semanas, los pacientes con el genotipo UGT1A1 7/7 tuvieron una mayor exposición al SN-38 que los pacientes con el alelo UGT1A1 de tipo silvestre (genotipo UGT1A1 6/6) (Ver secciones 4.2, 4.4 y 5.4). El glucurónido del SN-38 tuvo 1/50 a 1/100 de la actividad del SN-38 en ensayos de citotoxicidad utilizando dos líneas celulares in vitro.

Excreción

La disposición de irinotecán no se ha dilucidado completamente en humanos. La excreción urinaria de irinotecán es del 11 % al 20 %; la de SN-38, < 1 %; y la de SN-38 glucurónido, 3 %. La excreción biliar y urinaria acumulada de irinotecán y sus metabolitos (SN-38 y SN-38 glucurónido) durante un período de 48 horas tras la administración de irinotecán en dos pacientes osciló aproximadamente entre el 25 % (100 mg/m²) y el 50 % (300 mg/m²).

Efecto de la edad

La farmacocinética de irinotecán administrado mediante el régimen semanal se evaluó en un estudio de 183 pacientes que se diseñó prospectivamente para investigar el efecto de la edad en la toxicidad de irinotecán. Los resultados de este ensayo indican que no existen diferencias en la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y glucurónido de SN-38 en pacientes < 65 años de edad en comparación con pacientes ≥ 65 años de edad. En un estudio de 162 pacientes que no fue diseñado prospectivamente para investigar el efecto de la edad, se observaron diferencias pequeñas (menos del 18 %) pero estadísticamente significativas en los parámetros farmacocinéticos de irinotecán normalizados por dosis en pacientes < 65 años de edad en comparación con pacientes ≥ 65 años de edad. Aunque el AUC normalizado por dosis para SN-38 en pacientes ≥ 65 años de edad fue un 11 % mayor que en pacientes < 65 años de edad, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se recomienda ningún cambio en la dosis inicial para los pacientes geriátricos que reciben el régimen de dosificación semanal de irinotecán (Ver sección 4.2).

Efecto del género

La farmacocinética de irinotecán no parece estar influida por el género.

Efecto de la raza

No se ha evaluado la influencia de la raza en la farmacocinética de irinotecán.

Efecto de la insuficiencia hepática

El aclaramiento de irinotecán disminuye en pacientes con insuficiencia hepática, mientras que la exposición al metabolito activo SN-38 aumenta en relación con la de los pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro hepático medido por las concentraciones elevadas de bilirrubina total y transaminasas. Sin embargo, no se ha evaluado suficientemente la tolerabilidad de irinotecán en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina superior a 2 mg/dL), por lo que no pueden hacerse recomendaciones sobre la dosificación. (Ver secciones 4.2, 4.4 y 4.6).

Efecto de la insuficiencia renal

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal en la farmacocinética de irinotecán. Por lo tanto, debe tenerse precaución en pacientes con deterioro de la función renal. No se recomienda el uso de irinotecán en pacientes en diálisis (Ver sección 4.6).

Interacciones farmacológicas

La dexametasona, un inductor moderado del CYP3A4, no parece alterar la farmacocinética de irinotecán.

5.3. Datos Preclínicos sobre Seguridad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo con irinotecán. Sin embargo, se administraron a ratas dosis intravenosas de 2 mg/kg o 25 mg/kg de irinotecán una vez a la semana durante 13 semanas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo un C_{máx} y un AUC de irinotecán que fueron aproximadamente 7.0 veces y 1.3 veces superiores a los valores respectivos en pacientes a las que se administró 125 mg/m² semanalmente) y luego se las dejó recuperarse durante 91 semanas. En estas condiciones, se observó una tendencia lineal significativa con la dosis para

la incidencia de pólipos estromales endometriales combinados de cuerno uterino y sarcomas estromales endometriales. Irinotecán fue clastogénico tanto in vitro (aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino) como in vivo (prueba de micronúcleos en ratones). Ni irinotecán ni su metabolito activo SN-38 resultaron mutagénicos en el ensayo de Ames in vitro.

No se observaron reacciones adversas significativas sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo general tras la administración intravenosa de irinotecán en dosis de hasta 6 mg/kg/día a ratas y conejos; sin embargo, se observó atrofia de los órganos reproductores masculinos tras dosis diarias múltiples de irinotecán tanto en roedores a 20 mg/kg como en perros a 0.4 mg/kg. En estudios separados en roedores, esta dosis produjo un $C_{\text{máx}}$ y un AUC de irinotecán aproximadamente 5 y 1 veces, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes a los que se administró 125 mg/m² semanalmente. En perros, esta dosis produjo un $C_{\text{máx}}$ y un AUC de irinotecán aproximadamente la mitad y 1/15 veces, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes a los que se administraron 125 mg/m² semanales.

5.4. Estudios clínicos

El irinotecán se ha estudiado en ensayos clínicos en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV) y en monoterapia (Ver sección 4.2). Cuando se administró como componente de un tratamiento en combinación, irinotecán se administró con un régimen semanal de bolo de 5-FU/LV o con un régimen cada 2 semanas de 5-FU/LV mediante perfusión. En los estudios con irinotecán en monoterapia se utilizaron dosificaciones semanales y cada 3 semanas. A continuación, se describen los estudios clínicos en combinación y en monoterapia.

Cáncer colorrectal metastásico

Tratamiento de primera línea en combinación con 5-FU/LV: Estudios 1 y 2

Dos ensayos clínicos multinacionales, aleatorizados y controlados de fase 3 respaldan el uso de la Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. En cada estudio se compararon combinaciones de irinotecán con 5-FU y LV con 5-FU y LV solos. En el estudio 1 se comparó el tratamiento combinado de irinotecán y 5-FU/LV en bolo administrado semanalmente con un régimen estándar en bolo de 5-FU/LV solo administrado diariamente durante 5 días cada 4 semanas; también se incluyó un grupo de tratamiento de irinotecán solo administrado en un régimen semanal. El estudio 2 evaluó dos métodos diferentes de administración de 5-FU/LV mediante perfusión, con o sin irinotecán. En ambos estudios, se administraron a los pacientes medicamentos concomitantes como antieméticos, atropina y loperamida para la profilaxis y/o el manejo de los síntomas del tratamiento. En el estudio 2, se administró un ciclo de 7 días de profilaxis antibiótica con fluoroquinolonas a los pacientes cuya diarrea persistió durante más de 24 horas a pesar de la loperamida o si presentaban fiebre además de diarrea. También se inició el tratamiento con fluoroquinolona oral en pacientes que desarrollaron un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500/mm³, incluso en ausencia de fiebre o diarrea. Los pacientes de ambos estudios también recibieron tratamiento con antibióticos intravenosos si presentaban diarrea o fiebre persistentes o si se desarrollaba íleo.

En ambos estudios, la combinación de irinotecán/5-FU/LV dio lugar a mejoras significativas en las tasas de respuesta tumoral objetiva, el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor y la supervivencia en comparación con 5-FU/LV solos. Estas diferencias en la supervivencia se observaron a pesar del tratamiento de segunda línea en la mayoría de los pacientes de ambos grupos, incluido el paso a regímenes que contenían irinotecán en el grupo de control. Las características de los pacientes y los principales resultados de eficacia se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Régimen de dosificación combinada: Resultados del estudio

	Estudio 1			Estudio 2	
	Irinotecán + Bolo de 5-FU/LV semanal x 4 cada 6 semanas	Bolo de 5-FU/LV diario x 5 cada 4 semanas	Irinotecán semanal x 4 cada 6 semanas	Irinotecán + 5-FU/LV por perfusión	5-FU/LV por perfusión
Número de pacientes	231	226	226	198	187
Datos demográficos y administración del tratamiento					
Mujer/Varón (%)	34/65	45/54	35/64	33/67	47/53
Media de edad en años (rango)	62 (25–85)	61 (19–85)	61 (30–87)	62 (27–75)	59 (24–75)
Estado funcional (%)					
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
Media de tiempo 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 adyuvante previa con 5-FU (%)					
No	89	92	90	74	76
Sí	11	8	10	26	24
Media de la duración del estudio de tratamiento* (meses)	5.5	4.1	3.9	5.6	4.5
Media de la Intensidad de dosis relativa (%) *					
Irinotecán	72	-	75	87	-
5-FU	71	86	-	86	93
Resultados de eficacia					
Tasa de respuesta tumoral objetiva confirmada ^a (%)	39 (p< 0.0001) ^b	21	18	35 (p< 0.005) ^b	22
Media de tiempo hasta la progresión tumoral ^c (meses)	7.0 (p< 0.004) ^c	4.3	4.2	6.7 (p< 0.001) ^c	4.4
Media de supervivencia (meses)	14.8 (p< 0.05) ^c	12.6	12.0	17.4 (p< 0.05) ^c	14.1

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

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

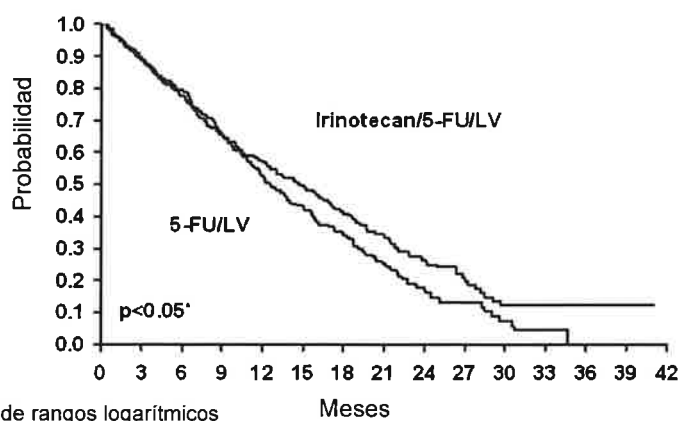
^a Confirmado \geq 4 a 6 semanas después de la primera evidencia de respuesta objetiva

^b Prueba de chi cuadrado

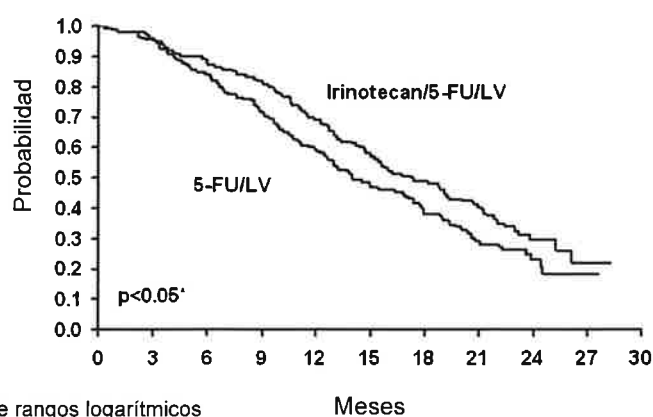
^c Prueba de rangos logarítmicos

Se observaron mejoras con el tratamiento combinado basado en irinotecán en relación con 5-FU/LV cuando se examinaron las tasas de respuesta y el tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral en los siguientes subgrupos demográficos y relacionados con la enfermedad (edad, género, origen étnico, estado funcional, grado de afectación orgánica del cáncer, tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer, tratamiento adyuvante previo y anomalías de laboratorio basales). Las figuras 1 y 2 ilustran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la comparación de irinotecán/5-FU/LV frente a 5-FU/LV en los estudios 1 y 2, respectivamente.

**Figura 1. Supervivencia de Irinotecán/5-FU/LV en primera línea VS a 5-FU/LV
Estudio 1**



**Figura 2. Supervivencia de Irinotecán/5-FU/LV en primera línea VS a 5-FU/LV
Estudio 2**



Terapia de segunda línea tras un tratamiento basado en 5-FU

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

Los datos de tres estudios clínicos abiertos, en monoterapia, en los que participaron un total de 304 pacientes de 59 centros, respaldan el uso del Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión en el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de colon o recto que ha retornado o progresado tras el tratamiento con terapia basada en 5-FU. Estos estudios se diseñaron para evaluar la tasa de respuesta tumoral y no proporcionan información sobre los efectos en la supervivencia y los síntomas relacionados con la enfermedad. En cada estudio, Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión se administró en ciclos repetidos de 6 semanas consistentes por perfusión intravenosa de 90 minutos una vez por semana durante 4 semanas, seguida de un período de descanso de 2 semanas. Las dosis iniciales de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión en estos ensayos fueron de 100, 125 o 150 mg/m², pero la dosis de 150 mg/m² fue mal tolerada (debido a las altas tasas de diarrea tardía de grado 4 y neutropenia febril). En el estudio 3 participaron 48 pacientes y fue realizado por un único investigador en varios hospitales regionales. El estudio 4 fue un estudio multicéntrico realizado por el Grupo de Tratamiento del Cáncer Centro-Norte. Los 90 pacientes incluidos en el Estudio 4 recibieron una dosis inicial de 125 mg/m². El estudio 5 fue un estudio multicéntrico en el que participaron 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 consideró que la toxicidad observada con la dosis de 125 mg/m² era mayor que la observada en estudios anteriores. Todos los pacientes de estos estudios padecían cáncer colorrectal metastásico, y la mayoría tenía enfermedad que retornó o progresó tras un régimen basado en 5-FU administrado para la enfermedad metastásica. Los resultados de los estudios individuales se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Régimen de dosificación semanal: Resultados del estudio

	Estudio			
	3	4	5	
Número de pacientes	48	90	64	102
Dosis inicial (mg/m ² /semana x4)	125 ^a	125	125	100
Datos demográficos y administración del tratamiento				
Mujer/Varón (%)	46/54	36/64	50/50	51/49
Media de edad en años (rango)	63 (29-78)	63 (32-81)	61 (42-84)	64 (25-84)
Origen Étnico (%)				
Blanco	79	96	81	91
Afroamericano	12	4	11	5
Hispano	8	0	8	2
Oriental/asiático	0	0	0	2
Estado funcional (%)				
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 previa con 5-FU (%)				
Para enfermedad metastásica	81	66	73	68
≤ 6 meses después del adyuvante	15	7	27	28
> 6 meses después de Adyuvante	2	16	0	2
Clasificación desconocida	2	12	0	3
Irradiación pélvica/abdominal previa (%)				
Si	3	29	0	0
Otros	0	9	2	4
Ninguno	97	62	98	96
Duración del tratamiento con Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión (media, meses)	5	4	4	3
Intensidad de dosis relativa ^b (media %)	74	67	73	81
Eficacia				
Tasa de respuesta objetiva confirmada (%) ^c (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 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

^a Nueve pacientes recibieron 150 mg/m² como dosis inicial; dos (22.2 %) respondieron a Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión.

^b Intensidad de dosis relativa para Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión basada en una intensidad de dosis planificada de 100, 83.3 y 66.7 mg/m²/semana correspondiente a dosis iniciales de 150, 125 y 100 mg/m², respectivamente.

^c Confirmado ≥ 4 a 6 semanas después de la primera evidencia de respuesta objetiva.

En el análisis por Intención de tratar de los datos agrupados de los tres estudios, 193 de los 304 pacientes iniciaron el tratamiento con la dosis inicial recomendada de 125 mg/m². Entre estos 193 pacientes, se observaron 2 respuestas completas y 27 parciales, con una tasa de respuesta global del 15.0 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 10.0 % a 20.1 %) con esta dosis inicial. Se observó una tasa de respuesta considerablemente inferior con una dosis inicial de 100 mg/m². La mayoría de las respuestas se observaron en los dos primeros ciclos de tratamiento, pero también se produjeron respuestas en ciclos posteriores (se observó una respuesta después del octavo ciclo). La media de la duración de la respuesta en 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 Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión fueron similares en varones y mujeres y entre 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 metástasis únicas o múltiples. La tasa de respuesta fue del 18.5 % en los pacientes con un estado funcional de 0 y del 8.2 % en los pacientes con un estado funcional de 1 o 2. No se han estudiado los pacientes con un estado funcional de 3 o 4. Más de la mitad de los pacientes que respondieron a Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión no habían respondido a 5-FU previo. Los pacientes que habían recibido irradiación previa en la pelvis respondieron a Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión aproximadamente en la misma proporción que los que no habían recibido irradiación previa.

Régimen de dosificación de una vez cada 3 semanas

Estudio de un solo grupo: Estudio 6

Los datos de un estudio clínico multicéntrico, abierto, en monoterapia y un solo grupo, en el que participaron un total de 132 pacientes, respaldan un régimen posológico de irinotecán una vez cada 3 semanas en el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de colon o recto que retornó o progresó tras el tratamiento con 5-FU. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 350 mg/m² administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos una vez cada 3 semanas. Entre los 132 pacientes tratados previamente en este ensayo, la tasa de respuesta por Intención de tratar fue del 12.1 % (IC del 95 %: 7.0 % a 18.1 %).

Estudios aleatorizados: Estudios 7 y 8

Dos estudios clínicos aleatorizados y multicéntricos respaldan aún más el uso de irinotecán administrado con el régimen posológico de una vez cada 3 semanas en pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad ha retornado o progresado tras un tratamiento previo con 5-FU. En el estudio 7, se comparó el tratamiento de segunda línea con

irinotecán sumado a los mejores cuidados de apoyo con solo los mejores cuidados de apoyo. En el estudio 8, el tratamiento de segunda línea con irinotecán se comparó con el tratamiento mediante perfusión a base de 5-FU. En ambos estudios, el irinotecán 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 pacientes de 70 años o más o con un estado funcional de 2. La dosis total más alta permitida fue de 700 mg. Se permitieron reducciones de dosis y/o retrasos en la administración en caso de toxicidad hematológica y/o no hematológica grave durante el tratamiento. En ambos grupos del Estudio 7 se proporcionó a los pacientes los mejores cuidados de apoyo, que incluía antibióticos, analgésicos, corticosteroides, transfusiones, psicoterapia o cualquier otro tratamiento sintomático indicado clínicamente. En ambos estudios, se administraron a los pacientes medicamentos concomitantes como antieméticos, atropina y loperamida para la profilaxis y/o el tratamiento de los síntomas del tratamiento. Si la diarrea tardía persistía durante más de 24 horas a pesar de la loperamida, se administraba un ciclo de 7 días de profilaxis antibiótica con fluoroquinolonas. Los pacientes del grupo de control del Estudio 8 recibieron uno de los siguientes regímenes de 5-FU: (1) LV, 200 mg/m² IV durante 2 horas; seguido de 5-FU, 400 mg/m² IV en bolo; seguido de 5-FU, 600 mg/m² por perfusión IV continua durante 22 horas los días 1 y 2 cada 2 semanas; (2) 5-FU, 250 a 300 mg/m²/día por perfusión IV continua y prolongada hasta toxicidad; (3) 5-FU, 2.6 a 3 g/m² IV durante 24 horas cada semana durante 6 semanas con o sin LV, 20 a 500 mg/m²/día IV cada semana durante 6 semanas con 2 semanas de descanso entre ciclos. Los pacientes debían someterse a seguimiento cada 3 a 6 semanas durante 1 año.

En los dos estudios se aleatorizó a un total de 535 pacientes en 94 centros. El criterio de valoración principal en ambos estudios fue la supervivencia. Los estudios demostraron una ventaja significativa en la supervivencia global para el irinotecán en comparación con los mejores cuidados de apoyo ($p=0.0001$) y la terapia de perfusión basada en 5-FU ($p=0.035$) como se muestra en las Figuras 3 y 4. En el estudio 7, la media de supervivencia de los pacientes tratados con irinotecán fue de 9.2 meses en comparación con los 6.5 meses de los pacientes que recibieron los mejores cuidados de apoyo. En el estudio 8, la media de supervivencia de los pacientes tratados con irinotecán fue de 10.8 meses, frente a los 8.5 meses de los pacientes que recibieron tratamiento de perfusión a base de 5-FU. Los análisis de regresión múltiple determinaron que las características basales de los pacientes también tuvieron un efecto significativo en la supervivencia. Cuando se ajustó por el estado funcional y otros factores pronósticos basales, la supervivencia entre los pacientes tratados con irinotecán siguió siendo significativamente mayor que en las poblaciones de control ($p=0.001$ para el Estudio 7 y $p=0.017$ para el Estudio 8). Las mediciones del dolor, el estado funcional y la 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 el irinotecán con los mejores cuidados de apoyo en el Estudio 7, este análisis mostró una ventaja estadísticamente significativa para el irinotecán, con un mayor tiempo hasta la aparición de dolor (6.9 meses frente a 2.0 meses), tiempo hasta el deterioro del estado funcional (5.7 meses frente a 3.3 meses) y tiempo hasta una pérdida de peso > 5 % (6.4 meses frente a 4.2 meses). Además, el 33.3 % (33/99) de los pacientes con un estado funcional basal de 1 ó 2 mostraron una mejora del estado funcional cuando fueron tratados con irinotecán frente al 11.3 % (7/62) de los pacientes que recibieron los mejores cuidados de apoyo ($p=0.002$). Debido a la inclusión de pacientes con enfermedad no medible, no fue posible evaluar las tasas de respuesta por intención de tratar.

Figura 3. Supervivencia de Irinotecán en segunda línea VS Mejores cuidados de apoyo (MCA) Estudio 7

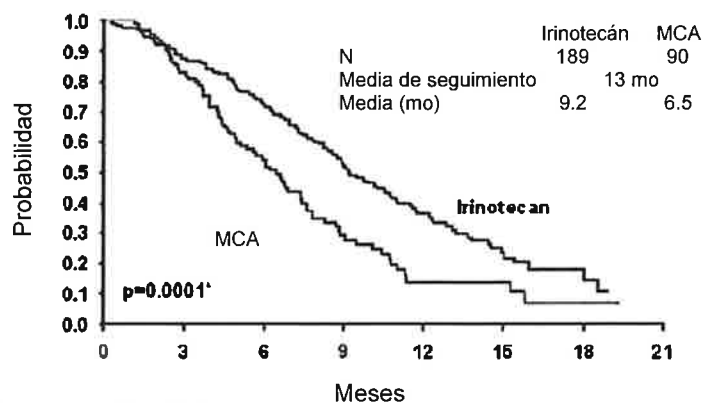


Figura 4. Supervivencia de Irinotecán en segunda línea VS Perfusión de 5-FU

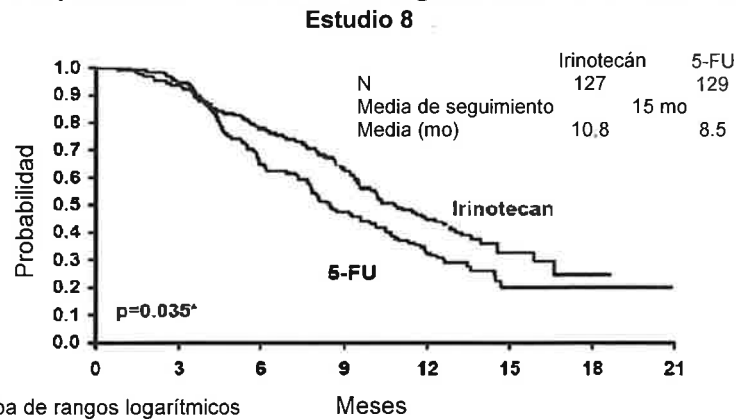


Tabla 12. Régimen de dosificación de una vez cada tres semanas: Resultados del estudio

	Estudio 7		Estudio 8	
	Irinotecán	MCA ^a	Irinotecán	5-FU
Número de pacientes	189	90	127	129
Datos demográficos y administración del tratamiento				
Mujer/Varón (%)	32/68	42/58	43/57	35/65
Media de edad en años (rango)	59 (22-75)	62 (34-75)	58 (30-75)	58 (25-75)
Estado funcional (%)				
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
Terapia previa con 5-FU (%)				
Para enfermedad metastásica	70	63	58	68
Como tratamiento adyuvante	30	37	42	32
Irradiación previa (%)	26	27	18	20
Duración del tratamiento de estudio (media, meses) (Prueba de rangos logarítmicos)	4.1	-	4.2 (p = 0.02)	2.8
Intensidad relativa de la dosis (media %) ^b	94	-	95	81-99
Supervivencia				
Supervivencia (media, meses) (Prueba de rangos logarítmicos)	9.2 (p = 0.0001)	6.5	10.8 (p = 0.035)	8.5

^a Mejores cuidados de apoyo

^b Intensidad de dosis relativa para irinotecán basada en una intensidad de dosis planificada de 116.7 y 100 mg/m²/semana correspondiente a dosis iniciales de 350 y 300 mg/m², respectivamente.

En los dos estudios aleatorizados se utilizó el instrumento EORTC QLQ-C30. Al inicio de cada ciclo de terapia, los pacientes rellenaron un cuestionario compuesto por 30 preguntas, como "¿Interfirió el dolor en las actividades cotidianas?" (1 = En absoluto, a 4 = Mucho) y "¿Tiene problemas para dar un paseo largo?". (Si o No). Las respuestas a las 30 preguntas se convirtieron en 15 subescalas, que se puntuaron de 0 a 100, y la subescala de estado de salud global que se obtuvo a partir de dos preguntas sobre la sensación de bienestar general del paciente en la última semana. Los resultados resumidos en la Tabla 13 se basan en las peores puntuaciones post-basales de los pacientes. En el Estudio 7, se realizó un análisis multivariante y un análisis univariante de las subescalas individuales y se corrigieron para las pruebas multivariantes. Los pacientes que recibieron irinotecán presentaron resultados significativamente mejores en el estado de salud global, en dos de las cinco subescalas funcionales y en cuatro de las nueve subescalas de síntomas. Como era de esperar, los pacientes que recibieron irinotecán notaron significativamente más diarrea que los que recibieron los mejores cuidados de apoyo. En el estudio 8, el análisis multivariante de las 15 subescalas no indicó una diferencia estadísticamente significativa entre el irinotecán y el 5-FU por perfusión.

Tabla 13. EORTC QLQ-C30: Peor puntuación media Post-basal ^a

Subescala QLQ-C30	Estudio 7			Estudio 8		
	Irinotecán	MCA	p-valor	Irinotecán	5- FU	p-valor
Estado de salud global	47	37	0.03	53	52	0.9
Escalas funcionales						
Cognitivo	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
Físico	60	40	0.0003	66	66	0.9
Rol	53	35	0.02	54	57	0.9
Escalas sintomáticas						
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
Estreñimiento	28	41	0.03	25	19	0.9
Disnea	31	40	0.2	25	24	0.9
Náuseas/Vómitos	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

^a Para las cinco subescalas funcionales y la subescala de estado de salud global, las puntuaciones más altas implican un mejor funcionamiento, mientras que, en las nueve subescalas de síntomas, las puntuaciones más altas implican síntomas más graves. Las puntuaciones de las subescalas de cada paciente se recolectaron en cada visita hasta que el paciente abandonó el estudio.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

- Sorbitol
- Ácido láctico
- Ácido clorhídrico y/o Hidróxido de sodio
- Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con los mencionados en el apartado de *Preparación de la Solución para Perfusión* (Ver sección 4.2).

6.3. Tiempo de vida útil

2 años

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6.4. Precauciones Especiales de Conservación y Manipulación

Antes de la dilución

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C.

Proteger de la luz y el congelamiento.

Conservar el vial en la caja hasta el momento de su utilización.

Después de la dilución

La solución de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión debe utilizarse inmediatamente después de su dilución, ya que no contiene conservantes antimicrobianos. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Debido a la posible contaminación microbiana durante la dilución, es recomendable utilizar las soluciones de las siguiente manera:

- Las soluciones diluidas en Cloruro de sodio al 0.9 % o Dextrosa al 5 % pueden ser usadas dentro de las 4 horas si se almacenan a temperatura no mayor de 25°C y sin proteger de la luz, esto quiere decir que el tiempo transcurrido desde la dilución hasta el final de la administración mediante perfusión intravenosa no debe exceder las 4 horas.

- Las soluciones diluidas en Dextrosa al 5 % pueden ser usadas dentro de las 24 horas si se almacenan bajo condiciones de refrigeración (2°C a 8°C) y protegidas de la luz, esto quiere decir que el tiempo transcurrido desde la dilución hasta el final de la administración mediante perfusión intravenosa no debe exceder las 24 horas.

Si la dilución se realiza en condiciones asépticas estrictas (por ejemplo, en una campana de flujo laminar), la solución de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión puede utilizarse (perfusión finalizada) de la siguiente manera:

- Las soluciones diluidas en Cloruro de sodio al 0.9 % o Dextrosa al 5 % pueden ser usadas dentro de las 12 horas si se almacenan a temperatura no mayor de 25°C y sin proteger de la luz, esto quiere decir que el tiempo transcurrido desde la dilución hasta el final de la administración mediante perfusión intravenosa no debe exceder las 12 horas.
- Las soluciones diluidas en Dextrosa al 5 % pueden ser usadas dentro de las 24 horas si se almacenan bajo condiciones de refrigeración (2°C a 8°C) y protegidas de la luz, esto quiere decir que el tiempo transcurrido desde la dilución hasta el final de la administración mediante perfusión intravenosa no debe exceder las 24 horas.

No se recomienda la refrigeración (Almacenamiento de 2°C a 8°C) de las mezclas que utilizan Cloruro de sodio al 0.9 %, debido a una incidencia baja y esporádica de partículas visibles. Además, el congelamiento de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión y de las mezclas de Irinotecán clorhidrato 100 mg/5 mL Concentrado para Solución para Perfusión puede provocar la precipitación del fármaco y esto debe ser evitado.

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Caja de cartón dúplex conteniendo 1 vial de vidrio tipo I ámbar con tapón de goma de clorobutilo revestido con una película de ETFE gris y precinto de aluminio plateado con disco de polipropileno incoloro.

Caja de cartón dúplex conteniendo 1 vial de vidrio tipo I ámbar con tapón de goma de clorobutilo revestido con una película de FEP gris y precinto de aluminio plateado con disco de polipropileno incoloro.

6.6. Precauciones Especiales de Eliminación y otras Manipulaciones

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este; caso contrario, consulte a su médico o farmacéutico.

7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: Qilu Pharmaceutical (Hainan) Co., Ltd. - China.

Para: Droguería LABORATORIOS AMERICANOS S.A.

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN:

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.

Lima - Perú.

Teléf.: 626-8600 Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

Octubre, 2025