

Irinotecan, solución inyectable 100 mg/ 5 ml, vial o ampolla

Nivel de prescripción

III

Código institucional:

758

Principio activo:

Irinotecán. (World Health Organization, 2024)

Forma farmacéutica:

Solución inyectable.

Concentración:

100 mg/ 5 ml.

Código ATC:

L01CE02. (World Health Organization, 2024)

Dosis Diaria Definida:

No aplica. (World Health Organization, 2024)

Dosis:

Las cantidades de irinotecán se expresan en mg de hidrocloreto de irinotecán trihidrato.

En el caso de monoterapia de pacientes que han recibido tratamientos previos: se recomienda la dosis de 350 mg/m² administrados mediante perfusión intravenosa, durante un lapso de 30 a 90 minutos cada tres semanas.

En la terapia combinada de pacientes sin tratamiento previo: se ha investigado la seguridad y eficacia de irinotecán en combinación con 5-fluorouracilo (5FU) y ácido folínico (AF).

Se recomienda la dosis de irinotecán 180 mg/m², administrada por infusión intravenosa en un lapso de 30 a 90 minutos cada 2 semanas, seguida por una perfusión con ácido folínico y 5-fluorouracilo.

Se ajusta la dosis del fármaco:

Cuando irinotecán se debe administrar después de que todos los efectos adversos de Grado 0 o 1 en la clasificación NCI-CTC hayan mejorado y una vez que la diarrea relacionada con el tratamiento se haya recuperado.

En el caso de las reacciones adversas, la dosis de irinotecán y/o 5FU deberá disminuirse entre un 15 % y un 20 %, cuando sea necesario: ya sea toxicidad hematológica, trombocitopenia y leucopenia o toxicidad no hematológica (Grado 3-4).

La combinación de irinotecán con capecitabina, sugiere reducir la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² dos veces al día para pacientes de 65 años o más.

La duración del tratamiento con irinotecán debe extenderse hasta que se observe un avance objetivo de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales: En el caso de pacientes con insuficiencia hepática en monoterapia, los niveles de bilirrubina (hasta 3 veces el límite superior del rango normal, LSR) junto con el estado general del paciente (< o = 2), deben determinar la dosis inicial de irinotecán. Estos pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina superior al 50%, hay una reducción en el aclaramiento de irinotecán, lo que aumenta el riesgo de toxicidad hepática. Por este motivo, en esta población es necesario realizar recuentos sanguíneos completos semanalmente:

- Para pacientes con un nivel de bilirrubina hasta 1,5 veces por encima del límite superior del rango normal, la dosis recomendada es de 350 mg/m².
- Para pacientes con un nivel de bilirrubina entre 1,5 a 3 veces el LSR, la dosis recomendada es de 200 mg/m².
- Pacientes cuyo nivel de bilirrubina está por encima las 3 veces el LSR, no deberían recibir tratamiento con el fármaco.

No se recomienda el uso de irinotecán en pacientes con insuficiencia renal, ya que no hay estudios realizados en esta población.

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe ser seleccionada con precaución debido a la mayor frecuencia de disminución de la función de órganos vitales. Además, aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la irinotecán en niños. Antes de administrar el medicamento, es necesario diluirlo. La solución debe ser transparente, incolora o ligeramente de color amarillo sin partículas. (Pfizer, S.L. , 2022)

Vía de administración:

Intravenosa.

Indicaciones de uso:

Irinotecán se prescribe para el tratamiento del cáncer colorrectal en etapa avanzada: En combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico en pacientes sin quimioterapia previa.

En monoterapia para pacientes cuyo régimen de tratamiento ha fracasado con 5-fluorouracilo.

El fármaco en combinación con cetuximab está recomendado para tratar a pacientes con expresión del receptor del factor de crecimiento epidémico en cáncer colorrectal metastásico con RAS no mutado "wild type", los cuales no han recibido tratamiento previo o después del fallo de un tratamiento citotóxico que tuviera irinotecán

Irinotecan, 5-fluorouracil, ácido folínico y bevacizumab en combinación se utiliza como tratamiento de primera línea para carcinoma metastásico de colon o recto.

La combinación del fármaco con capecitabina, con o sin bevacizumab se utiliza en el tratamiento de primera línea en el carcinoma metastásico colorrectal. (Pfizer, S.L. , 2022)

Reacciones adversas:

>10%:

Anemia (>90%), leucopenia (>90%), neutropenia (>90%), trombocitopenia (>90%), bilirrubina elevada (88%), diarrea (85%), náuseas (79%), astenia (70%), dolor abdominal (63%), vómitos (60%), alopecia (43%), fiebre (42%), estreñimiento (41%), anorexia (34%), mucositis (32%), dolor (31%), disnea (28%), tos (27%), mareos (23%), infecciones (22%), erupción cutánea (19%)

1-10%

Hinchazón abdominal (10%), dispepsia (10%), edema (10%), ascitis/ictericia (9%), vasodilatación (9%), tromboembolismo (9%), hipotensión (6%), fiebre neutropénica (2-6%). (Medscape, a)

Precauciones de uso:

El uso de irinotecán debe limitarse a centros especializados en la quimioterapia bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia antineoplásica. Se deben tener precauciones especiales al utilizarlo:

En pacientes con factores de riesgo, aquellos con un estado general de la OMS = 2.

En casos donde los pacientes no podrían seguir las recomendaciones para manejar reacciones adversas (diarrea inmediata y prolongada, junto con una ingesta abundante de líquidos al presentarse diarrea tardía). Se recomienda seguir estrictamente a estos pacientes en un ambiente hospitalario.

Podría considerarse el régimen semanal para los pacientes vigilados que tengan mayor riesgo de padecer neutropenia grave. A los pacientes se les advierte del riesgo de padecer diarrea tardía trascurridas más de 24 horas. Las primeras deposiciones líquidas aparecen el 5º día. Si sucede se instaura un tratamiento adecuado.

Los pacientes con el alto riesgo de padecer diarrea han sido sometidos previamente a radioterapia abdominal o pélvica, pacientes con hiperleucocitosis basal, pacientes con estado general de grado ≥ 2 y mujeres. Si no se trata adecuadamente, puede poner ser mortal, en especial cuando tienen una neutropenia concomitante.

Tan pronto aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe comenzar la ingesta de grandes volúmenes de bebidas con electrolitos y se inicia un tratamiento antidiarreico.

El tratamiento antidiarreico consiste en dosis elevadas de loperamida (4 mg la primera vez seguida de 2 mg cada 2 horas). El tratamiento continúa durante 12 horas después de la última deposición líquida. No se debe administrar loperamida durante más de 48 horas con las dosis, debido al riesgo de íleo paralítico, ni durante menos de 12 horas.

El tratamiento antidiarreico, cuando la diarrea se asocie a una neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³), se administra un antibiótico profiláctico de amplio espectro.

Se recomienda la hospitalización para: diarrea acompañada con fiebre, diarrea grave (hidratación por vía intravenosa) y diarrea persistente por más de 48 horas tras el comienzo del tratamiento de dosis elevadas de loperamida.

Para los pacientes que han experimentado una diarrea grave, se sugiere reducir la dosis en ciclos posteriores.

Hematología

La frecuencia significativamente mayor de neutropenia de Grado 3 y 4 del NCI CTC en pacientes que habían recibido irradiación pélvica/abdominal previamente en comparación con los que no la habían recibido. Además, los pacientes con niveles basales de bilirrubina total en suero de 1,0 mg/dl o más tuvieron una probabilidad alta de experimentar neutropenia de grado 3 o 4 en el primer ciclo, en comparación con los que tienen niveles de bilirrubina menores a 1,0 mg/dl.

Durante el tratamiento se realiza un seguimiento semanal de los recuentos sanguíneos. El riesgo está asociado a la neutropenia y la importancia de signos febriles.

En caso presenten neutropenia febril (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ y recuento bajo de neutrófilos ≤ 1.000 células/ mm^3), deben buscar atención médica urgente para recibir antibióticos por vía intravenosa.

En pacientes que han tenido reacciones adversas graves de tipo hematológico, se sugiere disminuir la dosis. Existe un mayor riesgo de infección y toxicidad hematológica en pacientes con diarrea severa, es necesario realizar un conteo completo de glóbulos sanguíneos.

Los pacientes con actividad reducida de UGT1A1, como aquellos con síndrome de Gilbert, tienen mayor riesgo de experimentar neutropenia y diarrea grave luego del tratamiento con irinotecán. Este riesgo aumenta según la dosis.

Se debe considerar disminuir la dosis inicial de irinotecán, en especial si la dosis es >180 mg/m^2 o si los pacientes están debilitados. Es importante consultar las guías clínicas aplicables para obtener recomendaciones sobre posología en esta población. Las siguientes dosis pueden ajustarse según la tolerancia individual al tratamiento.

La genotipificación de la UGT1A1 puede identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir neutropenia y diarrea graves; sin embargo, no se sabe si es clínicamente útil realizar esta genotipificación antes del tratamiento, ya que el polimorfismo de la UGT1A1 no explica toda la toxicidad de la irinotecán.

En caso de la insuficiencia hepática. Se recomienda las pruebas de la función hepática al inicio y antes de cada ciclo. Se realiza una supervisión semanal de los análisis sanguíneos en pacientes que tienen niveles de bilirrubina entre 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal, debido a la disminución en la eliminación de la irinotecán. Aumenta el riesgo de toxicidad hepática.

Náuseas y vómitos

Se recomienda administrar antieméticos de manera preventiva antes de cada tratamiento con irinotecán. Los pacientes que experimenten vómitos junto con diarrea tardía se hospitalizan inmediatamente para recibir su tratamiento.

Síndrome colinérgico agudo Caracterizado por diarrea temprana y signos como sudoración, espasmos abdominales, miosis y salivación, se debe suministrar sulfato de atropina (0,25 mg por vía subcutánea), solo si no está contraindicado. Estos síntomas pueden manifestarse durante o poco después del tratamiento con irinotecán por una alta dosis del fármaco.

Se debe tener mucha precaución en pacientes con asma. El uso de sulfato de atropina se recomienda como medida preventiva en dosis de irinotecán para tratar un síndrome colinérgico grave y repentino.

Es poco común que aparezcan trastornos respiratorios, como enfermedad pulmonar intersticial. Esta enfermedad puede ser fatal. Los factores de riesgo para su desarrollo incluyen el uso de medicamentos neumotóxicos, radioterapia y factores estimulantes de colonias.

Se debe tener cuidado para evitar la extravasación de irinotecán.

Se recomienda vigilar el punto de perfusión en busca de signos de inflamación y, en caso de extravasación, lavar bien la zona y aplicar hielo.

En pacientes de edad avanzada, se debe elegir con precaución la dosis de irinotecán debido a la mayor frecuencia de disminución de las funciones biológicas, especialmente la función hepática.

Los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/o obstrucción intestinal no deben recibir tratamiento con irinotecán hasta que se resuelva la obstrucción intestinal.

Función renal:

Aumentos en los niveles de creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre, así como casos de insuficiencia renal aguda. Estas reacciones suelen ser resultado de complicaciones derivadas de infecciones o deshidratación asociada con náuseas, vómitos o diarrea. Además, se ha reportado episodios poco comunes de disfunción renal por el síndrome de lisis tumoral.

Radioterapia:

En el caso de pacientes previamente irradiados en la región pélvica/abdominal, existe un mayor riesgo de mielosupresión después del tratamiento. Se recomienda a los médicos tener precaución al tratar a estos pacientes y considerar ajustes en la dosis aplicada.

Trastornos cardíacos:

Como isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad cardiaca subyacente. Los pacientes con factores de riesgo conocidos deben ser vigilados, tomar medidas para reducir todos los factores modificables, como el hábito de fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes los eventos tromboembólicos en pacientes con múltiples factores de riesgo vasculares, así como neoplasias subyacentes.

Otros:

Raros casos de insuficiencia renal, hipotensión o colapso circulatorio en pacientes que habían experimentado deshidratación debido a diarrea/vómitos o sepsis.

Se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizarlo debido a su potencial genotóxico.

Mientras que los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 3 meses posterior a la última dosis. (Pfizer, S.L. , 2022)

Contraindicaciones:

Pacientes con enfermedad inflamatoria crónica del intestino y/o obstrucción intestinal, con nivel de bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal, con insuficiencia grave de la médula ósea, con estado general de la O.M.S. > 2. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del medicamento. Lactancia. Uso concomitante con hierba de San Juan. Vacunas vivas atenuadas. (Pfizer, S.L. , 2022) (Medscape, b)

Interacciones:

Contraindicadas:

Carbamazepina, clozapina, cobicistat, conivaptán, darunavir, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, lopinavir, rifampicina, ritonavir, hierba de San Juan.

Serías:

Adenovirus tipos 4 y 7 vivos, oral, apalutamida, armodafinilo, atazanavir, bosentan, carbamazepina, ceftobiprol medocaril sódico, ceritinib, cloranfenicol, cimetidina, claritromicina, clobazam, crizotinib, darolutamida, dasabuvir, deferiprona, efavirenz, eliglustat, enasidenib, enzalutamida, erdafitinib, eritromicina base, etilsuccinato de eritromicina, lactobionato de eritromicina. acetato de eslicarbazepina, etrasimod, etravirina, fexinidazol, fosfenitoína, gemfibrozilo, idelalisib, indinavir, vacuna tetravalente adyuvada contra el virus de la gripe, vacuna trivalente con adyuvante contra el virus de la gripe, isoniacida, ivosidenib, ketoconazol, lasmiditan, leniolisib, levoketoconazol, mifepristona, cardo mariano, mitotano, nafcilina, nefazodona, nelfinavir, nevirapina, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (DSC), de oxcarbazepina, pacritinib, palifermina, fenobarbital, fenitoína, posaconazol, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina, ritonavir, ropeginterferón alfa 2b, saquinavir, sertralina, sotorasib, esparsentan, Hierba de San Juan, tepotinib, tetraciclina, tipranavir, tucatinib, verapamilo, voriconazol.

Supervisar de cerca:

Acalabrutinib, amiodarona, apalutamida, aprepitant, atorvastatina, belzutifan, berotralstat, bevacizumab, bicalutamida, bosutinib, cannabidiol, cenobamato, vacuna contra el cólera, clotrimazol, crizotinib, ciclosporina, dabrafenib, danicopan, vacuna de dengue,

denosumab, dexametasona, diclorfenamida, diltiazem, dronedarona, duvelisib, elacestrant, elagolix, eluxadolina, elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir DF, encorafenib, eritromicina base, eritromicina etilsuccinato, lactobionato de eritromicina, estearato de eritromicina, fedratinib, fingolimod, fluconazol, fluvoxamina, fosaprepitant, fostamatinib, fostemsavir, glecaprevir/pibrentasvir, hidrox urea, imatinib, istradefilina, ivacaftor, ketoconazol, lapatinib, lemborexant,

lenacapavir, letermovir, levoketoconazol, lomitapide, lonafarnib, lorlatinib, lumacaftor/ivacaftor, mavoxixafor, vacuna meningocócica del grupo B, mifepristona, momelotinib, nicardipino, nilotinib, ofatumumab SC, olaparib, osimertinib, oteseconazol, pentobarbital, pirtobrutinib, ponatinib, ranolazina, regorafenib, ribociclib, rifampicina, rolapitant, rucaparib, safinamida, sareciclina, schisandra, siponimod, sipuleucel-T, sofosbuvir/velpatasvir, sorafenib, esparsentan, estiripentol, tacrolimus, tafamidis, tafamidis meglumina, tazemetostat, tecovirimat, trastuzumab, trastuzumab deruxtecan, tucatinib, ustekinumab, vadadustat, vemurafenib, verapamilo. (Medscape, c)

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Los estudios con animales han demostrado que el fármaco es embriotóxico y teratógeno. Por lo tanto, basándose en los resultados de estos estudios y en el mecanismo de acción de la irinotecán, su uso durante el embarazo no debe realizarse porque puede dañar al feto.

Las mujeres en edad fértil no deben comenzar el tratamiento con irinotecán hasta descartar la posibilidad de estar embarazadas. La anticoncepción se da hasta 6 meses después de la última dosis. Si alguno de los miembros de la pareja está recibiendo irinotecán, se recomienda evitar un posible embarazo. Hay informes donde indican la fertilidad femenina se ve afectada por el tratamiento como reporte de disfunciones menstruales.

Lactancia:

Con datos limitados, sugieren que tanto la irinotecán como su metabolito son excretados a través de la leche materna. Debido al riesgo potencial para los lactantes, se deberá suspender la lactancia durante el tratamiento con irinotecán y 7 días después de la última dosis. (Medscape, d)

Referencias bibliográficas:

- Comisión Terapéutica Central / Dirección Terapéutica Central. (Octubre de 2021).
igssgt.org. Recuperado Enero de 2024, de Listado de Medicamentos
Irinotecan: <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2022/02/LISTADO-DE-MEDICAMENTOS-APROBADO-2021-JD.pdf>
- Medscape. (a). Medscape. Recuperado Febrero de 2024, de Irinotecan:
<https://reference.medscape.com/drug/camptosar-irinotecan-342252>
- Medscape. (b). Medscape. Recuperado Febrero de 2024, de Irinotecan:
<https://reference.medscape.com/drug/camptosar-irinotecan-342252>
- Medscape. (c). Medscape. Recuperado Febrero de 2024, de Irinotecan:
<https://reference.medscape.com/drug/camptosar-irinotecan-342252>
- Medscape. (d). Medscape. Recuperado Febrero de 2024, de Irinotecan:
<https://reference.medscape.com/drug/camptosar-irinotecan-342252>
- Pfizer, S.L. . (Diciembre de 2022). Agencia Española de Medicamentos y Productos
Sanitarios. Recuperado Febrero de 2024, de Irinotecán:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65899/FT_65899.html.pdf
- World Health Organization. (26 de Enero de 2024). WHO Collaborating Centre for
Drug Statistics Methodology. Recuperado Febrero de 2024, de Irinotecan:
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01CE02