



Agente antineoplásico inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I. Se metaboliza en la mayoría de los tejidos por la carboxilesterasa a SN-38, más activo sobre la topoisomerasa I purificada y más citotóxico sobre varias líneas de células tumorales humanas. La inhibición de la ADN topoisomerasa I por irinotecan o SN-38 induce lesiones en las cadenas simples del ADN que bloquean la replicación del ADN y son responsables de la actividad citotóxica que está en función del tiempo y es específica de la fase S.

USO CLÍNICO

En **niños de 1 a 18 años** existen publicaciones de utilización de irinotecan en tumores sólidos refractarios y tumores del sistema nervioso central (SNC) (**E: off-label**).

En el tratamiento de neuroblastoma en recaída o refratario junto a temozolamida (**E: off-label**).

Usos autorizados en adultos:

- Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado: a) en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico sin una quimioterapia anterior para la enfermedad avanzada; b) en monoterapia en los que ha fracasado un régimen de tratamiento establecido que contiene 5-fluorouracilo.
- En combinación con cetuximab para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con KRAS no mutado (wild type) que no han recibido tratamiento previo para el cáncer metastásico o después del fracaso con un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecan.
- En combinación con 5-fluorouracilo, ácido folínico y bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o de recto.
- En combinación con capecitabina con o sin bevacizumab, para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

No todas las indicaciones están aprobadas para todas las presentaciones comerciales existentes; consultar ficha técnica específica.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

En niños (**E: off-label**): deben de consultarse previamente los protocolos correspondientes, las dosis que a continuación se detallan se muestran como guía orientativa.

Tumores del SNC y sólidos, refractarios y en recaída:

Prolongado: niños mayores de 2 años y adolescentes 15 mg/m²/día, durante 5 días consecutivos, seguido de 2 días de descanso y después otros 5 días de tratamiento, repitiendo el ciclo cada 28 días en 1 hora.

- Régimen diario 50 mg/m²/día durante 5 días en infusión de 1 hora; repetir el ciclo cada 21 días. Algunos protocolos lo combinan con temozolamida.

- Régimen semanal (pacientes muy pretratados) 125 mg/m² una vez por semana durante 4 semanas, repitiendo el ciclo cada 6 semanas. En pacientes menos tratados la dosis de 125 mg/m² se sustituye por 160 mg/m²/día, administrados en 90 minutos.

Neuroblastoma:

En combinación con temozolamida. Esta siempre debe de administrarse 1 hora antes de irinotecan. Temozolamida 100 mg/m² día durante 5 días, seguida de irinotecan 50 mg/m² día durante 5 días. Ciclos cada 21 días.

Ajuste de dosis:

En **adultos**, reducción del 15 al 20% en la dosis de irinotecan o 5-fluorouracilo cuando proceda, en el caso de los siguientes acontecimientos adversos:

- Toxicidad hematológica [neutropenia grado 4, neutropenia febril (neutropenia grado 3-4 y fiebre grado 2-4), trombocitopenia y leucopenia (grado 4).
- Toxicidad no hematológica (grado 3-4).

En **niños**: se ha recogido en alguna publicación la reducción de dosis del 25% debido a la toxicidad gastrointestinal.

Insuficiencia hepática:

No existen datos en pacientes pediátricos. Basándose en la experiencia en adultos, se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. No se recomienda el uso de irinotecan en pacientes con nivel de bilirrubina >3 veces el LSN.

Insuficiencia renal:

No hay datos disponibles de pacientes pediátricos con insuficiencia renal. Basándose en la experiencia en adultos, se recomienda ajuste de dosis o evitar su uso en pacientes con insuficiencia renal o dializados.

Administración:

Se recomienda tratamiento profiláctico con antieméticos antes de cada tratamiento con irinotecan puesto que son frecuentes las náuseas y vómitos.

La perfusión se debe realizar en una vena periférica o central. Por lo general se recomienda una infusión entre 30-90 minutos, dependiendo del protocolo, pero tener en cuenta que la mayor incidencia de síntomas colinérgicos tuvo lugar con las velocidades de infusión más rápidas. El tratamiento puede ser aplazado 1 o 2 semanas para permitir la recuperación de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

El tratamiento con irinotecan debe continuar hasta que haya una progresión objetiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes (contiene sorbitol: no usar en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa).
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica u obstrucción intestinal.
- Nivel de bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal.
- Pacientes con insuficiencia grave de la médula ósea.
- Pacientes con estado general de la OMS >2.
- Uso concomitante con la Hierba de San Juan.

PRECAUCIONES

Riesgo de diarrea tardía (más tarde de las 24 horas después de la administración y en cualquier momento antes del ciclo siguiente). La diarrea tardía se ha asociado a una alta morbilidad y puede llegar a ser fatal, por eso es importante reconocer los síntomas y actuar inmediatamente. Tras la primera deposición líquida, recomendar beber importantes volúmenes de líquidos con electrolitos e iniciar tratamiento antidiarreico, con loperamida a dosis altas, inmediatamente.

Las dosis de loperamida propuestas en niños por el Grupo de Ontario (POGO) son:

- Niños menores de 13 kg. Tomar 0,5 mg tras la primera deposición seguido de 0,5 mg cada 3 horas, durante la noche el intervalo puede aumentarse a 4 horas. No sobrepasar los 4 mg/día.
- Niños de 13 a 20 kg. Tomar 1 mg tras la primera deposición, continuar con 1 mg cada 4 horas. No exceder los 6 mg/día.
- Niños de 20-30 kg. Tomar 2 mg tras la primera deposición y luego 1 mg cada 3 horas, durante la noche el intervalo puede aumentarse a cada 4 horas. No exceder los 8 mg/día.
- Niños de 30-43 kg. Tomar 2 mg tras la primera deposición y luego 1 mg cada 2 horas. Durante la noche el niño puede tomar 2 mg cada 4 horas. No exceder los 12 mg día.
- Mayores de 45 kilos. Tomar 4 mg en la primera deposición, seguido de 2 mg cada 4 horas. No exceder los 16 mg por día.

El tratamiento debe de continuar hasta 12 horas sin deposiciones. Sin embargo, hay que tener en cuenta que tratamientos más allá de 48 horas, suponen un riesgo de íleo. Si tras 24-48 horas con loperamida, no ha cesado la diarrea, el paciente debe de ser reevaluado. Nunca debe de utilizarse la loperamida de manera profiláctica.

Si los pacientes han experimentado diarrea importante, colitis, dolor abdominal o vómitos, en ciclos anteriores, pueden beneficiarse de profilaxis con cefixima a dosis de 8 mg/Kg en una dosis diaria (dosis máxima 400 mg/día), comenzando 2-5 días antes del ciclo, y continuando con el mismo hasta 7-21 días después del irinotecan, variando este intervalo en función del protocolo y las políticas del centro.

Si la diarrea se acompaña de neutropenia grave (neutrófilos <500 células/mm³), administrar de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro. Si la diarrea es grave se recomienda una reducción de la dosis en los ciclos siguientes.

- Recuentos sanguíneos completos semanalmente. Existe riesgo de neutropenia. Toda neutropenia febril debe ser tratada de urgencia, con antibióticos intravenosos de amplio

espectro. Si ocurren eventos hematológicos graves, se recomienda reducir dosis en administraciones posteriores.

- Realizar pruebas de función hepática al inicio del tratamiento y antes de cada ciclo. Con nivel de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el LSN, realizar recuentos sanguíneos completos semanalmente, ya que el aclaramiento de irinotecan se reduce y aumenta el riesgo de hematotoxicidad.
- Riesgo de síndrome colinérgico agudo. Para su tratamiento debe administrarse sulfato de atropina intravenosa (0,01-0,02 mg/kg (máximo 0,2-0,4 mg) a menos que esté contraindicado (precaución en pacientes con asma). Si tiene lugar un síndrome colinérgico grave y agudo, se recomienda administración profiláctica de sulfato de atropina en las subsiguientes dosis de irinotecan.
- Trastornos respiratorios como enfermedad pulmonar intersticial. Factores de riesgo: uso de fármacos neumotóxicos, radioterapia y factores de estimulación de colonias. En estos casos controlar estrechamente para detectar síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento.

EFFECTOS SECUNDARIOS

En la **limitada experiencia pediátrica** se recoge que la toxicidad de irinotecan fue similar en los diferentes protocolos y muy similar a la descrita en adultos.

De forma general fue bien tolerado. La diarrea y la deshidratación, a menudo asociada con hipocalemia e hiponatremia severas, son los efectos adversos más comunicados.

Se describen los más frecuentes en adultos, el resto consultar ficha técnica:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia (limitante de la dosis), anemia, trombocitopenia. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea tardía, después de 24 horas de la administración (limitante de la dosis), náuseas y vómitos, deshidratación, estreñimiento, anorexia, dolor abdominal y mucositis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia muy frecuente y reversible.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: contracciones o calambres musculares y parestesias. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, síndrome colinérgico agudo durante la perfusión de irinotecan o dentro de las primeras 24 horas tras la perfusión.

Exploraciones complementarias: aumentos transitorios, leves o moderados, de las transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, niveles séricos de creatinina.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Posibilidad de interacción con agentes bloqueantes neuromusculares.
- Evitar administración concomitante con fármacos que inhiben (por ejemplo, ketoconazol) o inducen (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan) el metabolismo por el citocromo P450 3A. En tumores cerebrales de adultos, se han propuesto dosis diferentes de irinotecan en función de si el paciente tomaba o no terapia anticromial inductora enzimática
- Posibilidad de interacción con bevacizumab que obliga a reducciones de dosis de irinotecan.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes (pueden ser diferentes según presentación comercial; consultar ficha técnica específica): sorbitol (E420), ácido láctico (E270), hidróxido de sodio (E524), ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

Estabilidad: conservar el vial a temperatura menor de 25 °C en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La estabilidad fisicoquímica se ha demostrado en glucosa al 5% y cloruro sódico al 0,9% durante 72 horas de 2-8 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debería emplearse inmediatamente. Si no es así, los tiempos de conservación y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder de 24 horas de 2 a 8 °C, a menos que la dilución se haya efectuado en condiciones asépticas validadas y controladas.

Preparación: con ayuda de una jeringa graduada, extraer del vial la cantidad necesaria de solución de irinotecan, en condiciones de asepsia, e inyectarla en una bolsa o frasco de perfusión I de solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%. Mezclar cuidadosamente la solución a perfundir mediante rotación manual.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 7/11/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- 3.7.2 Provider Guide: Prevention and Management of Irinotecan induced Diarrhea Pediatric Oncology Group of Ontario. Disponible en: www.pogo.ca/satellite-manual/3-0-chemotherapy-administration/3-7-chemotherapy-quick-reference/3-7-2-provider-guide-prevention-and-management-of-irinotecan-induced-diarrhea/
- Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, *et al.* Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2006 Feb 1;106(3):703-7.
- Blaney S, Berg SL, Pratt C, *et al.* A phase I study of irinotecan in pediatric patients: a pediatric oncology group study. *Clin Cancer Res*. 2001;7:32-37.
- Blaney S, Berg SL, Pratt C, *et al.* A phase I study of irinotecan in pediatric patients: a pediatric oncology group study. *Clin Cancer Res*. 2001 Jan;7(1):32-7.
- Bomgaars L, Kerr J, Berg S, *et al.* A phase I study of irinotecan administered on a weekly schedule in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Jan;46(1):50-5.
- Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, *et al.* Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Feb;24(2):101-5.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012 [consultado el 7/11/2020]. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch

- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 7/11/2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).