

	<b>Producto:</b> Itoxaril <b>Presentación:</b> Solución inyectable <b>País/es:</b> Ecuador																																				
	<b>Material:</b> Prospecto <b>Medida:</b> 360 x 250 mm <b>Código de Material Nuevo:</b> 120771-00 <b>Código Visual:</b> 21-34-60 <b>Código de Material Anterior:</b> 125196-00 <b>Soporte:</b> Según Especificación <b>Gramaje:</b> Según Especificación <b>Color:</b> Negro		<b>Referencias</b> (No imprimir Fielet) 																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Proceso#</th> <th>Fecha - Sector</th> <th>Modificaciones Realizadas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>P00</td><td></td><td>Cambio de imagen</td></tr> <tr><td>P01</td><td>26-07-2023 / RA</td><td>Agregado de R + frase MR</td></tr> <tr><td>P02</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>P03</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>P04</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>P05</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>P06</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>P07</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>P08</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>P09</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>P10</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>			Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas	P00		Cambio de imagen	P01	26-07-2023 / RA	Agregado de R + frase MR	P02			P03			P04			P05			P06			P07			P08			P09			P10
Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas																																			
P00		Cambio de imagen																																			
P01	26-07-2023 / RA	Agregado de R + frase MR																																			
P02																																					
P03																																					
P04																																					
P05																																					
P06																																					
P07																																					
P08																																					
P09																																					
P10																																					



# Itoxaril® 100

## Irinotecan clorhidrato Trihidrato 100 mg/5 ml

### Solución inyectable

Venta Bajo Receta Médica  
Industria Argentina

#### COMPOSICION

Cada 1 mL de solución contiene:  
 Irinotecan Clorhidrato Trihidrato.....20 mg  
 Excipientes: Sorbitol, Ácido Láctico, Agua para inyección.

#### Acción Terapéutica

Antineoplásico.

#### Indicaciones y uso

En combinación con 5-Fluoruracilo y Leucovorina, ITOXARIL® 100 está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Esta medicación también podrá ser indicada en pacientes con enfermedad recurrente o progresiva después de haber recibido una terapia inicial con 5-Fluoruracilo.

#### Acción Farmacológica

El Irinotecan es un derivado de Camptotecina. Las Camptotecinas interactúan específicamente con la enzima topoisomerasa I que alivia la tensión torsional del ADN induciendo roturas reversibles de las cadenas simples. El Irinotecan, y su metabolito activo SN-38, se unen al complejo topoisomerasa I-ADN e impiden la religadura de estas roturas reversibles de las cadenas simples. La investigación sugiere que la citotoxicidad de Irinotecan se debe al daño producido durante la síntesis del ADN sobre la doble cadena del mismo cuando las enzimas encargadas de la replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN y, ya sea, el Irinotecan o el SN-38. Las células no pueden reparar eficientemente las roturas de la cadena doble.

El Irinotecan sirve como un precursor, soluble en agua, del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 se forma a partir de Irinotecan, por un clivaje mediado por la carboxilesterasa, del enlace carbamato existente entre la porción de Camptotecina y la cadena lateral de Dipiperidina. El SN-38 es aproximadamente 1000 veces tan potente como Irinotecan, como un inhibidor de la topoisomerasa I purificada a partir de las líneas celulares tumorales de humanos y roedores. Los ensayos de citotoxicidad in vitro demuestran que la potencia relativa del SN-38 a Irinotecan varía de 2 a 2000 veces. No obstante, el área bajo la curva de concentración plasmática en función de tiempo (ABC), para el caso del SN-38 es de 2% a 8% de Irinotecan y una unión de proteínas plasmáticas del 95%, frente al 50% de unión a proteínas plasmáticas de Irinotecan. Aún se desconoce cuál es la contribución precisa de SN-38 a la actividad de Irinotecan. Tanto Irinotecan como el SN-38 existen en una forma de lactona activa y en una forma inactiva del anión hidroxidado. Existe un equilibrio dependiente del pH entre esas dos formas, tal que, un pH ácido promueve la formación de la lactona, mientras que un pH básico favorece la forma aniónica del hidroxidado.

Se observó después de la administración de Irinotecan, actividad antitumoral en los ratones que padecían cáncer y en xenoinjertos de diversos tipos histológicos.

#### Advertencias

- ITOXARIL® 100 debe ser administrado sólo bajo la supervisión de un profesional médico que tenga experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos del cáncer. El control apropiado de las diferentes complicaciones que pudieren surgir sólo resulta posible cuando se encuentran disponibles los elementos de diagnóstico así como las instalaciones para llevar a cabo los tratamientos correspondientes.
- El Irinotecan puede inducir a formas tempranas y tardías de diarrea que pueden ser mediadas por diferentes mecanismos. Ambas formas de diarrea pueden ser severas. La diarrea temprana puede ocurrir durante o dentro de las 24 (veinticuatro) horas de la administración de Irinotecan pudiendo ser precedida por quejas, producto de diaforesis y cólicos abdominales; con la administración de Atropina puede observarse una mejoría. Transcurridas más de 24 (veinticuatro) horas luego de la administración de Irinotecan, puede ocurrir diarrea tardía, la cual puede ser prolongada y puede conducir a deshidratación y desequilibrio de electrolitos, lo cual puede traer aparejado serios riesgos para la vida normal de la persona. La diarrea tardía debe ser tratada rápidamente con Loperamida; los pacientes con diarrea severa deben ser monitoreados cuidadosamente. Los pacientes deshidratados deberán recibir líquido para lograr la recuperación de los electrolitos perdidos. En caso de producirse una diarrea severa, debería interrumpirse la administración de Irinotecan.
- Pueden observarse casos de mielosupresión.

#### Dosis y administración

**Dosis inicial y modificaciones de dosis:** La dosis inicial recomendada de ITOXARIL® 100 solución inyectable es de 125 mg/m<sup>2</sup>. Todas las dosis deben ser administradas como una infusión intravenosa durante más de 90 minutos. El régimen remanado de tratamiento (un ciclo de tratamiento) es de 125 mg/m<sup>2</sup> administrados una vez a la semana, durante el término de 4 semanas, seguido de un período de descanso de 2 semanas. A partir de entonces, pueden repetirse ciclos adicionales de tratamiento cada 6 semanas (es decir, 4 semanas de tratamiento, seguidas de 2 semanas de descanso). Las dosis posteriores deben ser ajustadas hasta alcanzar una dosis elevada de hasta 150 mg/m<sup>2</sup>, o hasta alcanzar una dosis tan reducida de 50 mg/m<sup>2</sup>, en incrementos de 25 a 50 mg/m<sup>2</sup>, y tales incrementos dependerán de la tolerancia al tratamiento que ofrece cada paciente en particular. En tanto y en cuanto no se desarrolle ninguna toxicidad intolerable, puede continuarse el tratamiento con ciclos adicionales de ITOXARIL® 100 indefinidamente en aquellos pacientes que alcancen una respuesta o en los pacientes cuya enfermedad permanezca estable. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados, para comprobar la existencia de niveles de toxicidad.

En la tabla que se detalla más adelante, se describen las modificaciones recomendadas para las dosis durante un ciclo de terapia, y el comienzo de cada ciclo de terapias posteriores. Tales observaciones se basan en toxicidades comúnmente observadas con la administración de Irinotecan. La terapia con ITOXARIL® 100 deberá interrumpirse cuando se produce una diarrea tardía, grado "3" o "4" o cuando se observa alguna otra toxicidad intolerable. Las modificaciones de las dosis para las toxicidades hematológicas, diferentes de aquellas vinculadas con la neutropenia (EJ: leucopenia, anemia o trombocitopenia, y plaquetas) durante el transcurso de un ciclo de terapia y al comienzo de un ciclo posterior de terapia, son las mismas que las recomendadas para el tratamiento de la neutropenia. Las modificaciones de las dosis para las toxicidades no-hematológicas, diferentes de aquellas vinculadas con la diarrea (náusea, vómitos, etc.) durante el transcurso de un ciclo de terapia, son las mismas que las modificaciones recomendadas para el tratamiento de la diarrea. Al iniciar un ciclo posterior de terapia, la dosis de Irinotecan debe ser disminuida en 25 mg/m<sup>2</sup>, comparada con la dosis inicial correspondiente al ciclo de la terapia anterior, para el caso de otras toxicidades no-hematológicas, clasificadas bajo grado "3" o "4" según el INC (Instituto Nacional del Cáncer).

No debe comenzarse un nuevo ciclo de terapia hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta alcanzar ≥ 1500 mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta alcanzar ≥ 100.000/mm<sup>3</sup> y hasta que se haya solucionado definitivamente la diarrea relacionada con el tratamiento. El tratamiento debe demorarse en 1 o 2 semanas para permitir la recuperación de toxicidad vinculada con el mismo. Si tras un período de demora de 1 a 2 semanas no ha habido recuperación debe considerarse la posibilidad de discontinuar la administración de Irinotecan.

discontinuar la administración de Irinotecan.	Durante un Ciclo de Terapia	Al comienzo de los siguientes ciclos de terapia y (Luego de la recuperación adecuada), comparada con la dosis inicial en el ciclo previo
No hay toxicidad	Se mantiene el nivel de la dosis	25 mg/m <sup>2</sup> y hasta un máximo de 150 mg/m <sup>2</sup>
Neutropenia: 1 (1500 a 1900/mm <sup>3</sup> ) 2 (1000 a 1400/mm <sup>3</sup> ) 3 (1500 a 900/mm <sup>3</sup> ) 4 (<1500/mm <sup>3</sup> )	Se mantiene el nivel de la dosis 25 ↓ mg/m <sup>2</sup> Se omite la dosis, entonces ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a grado ≤ "2" Se omite la dosis, entonces ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a grado ≤ "2"	Se mantiene el nivel de la dosis ↓ mg/m <sup>2</sup> Se mantiene el nivel de la dosis ↓ mg/m <sup>2</sup>
Fiebre neutropénica neutropenia grado "4"	Se omite la dosis, entonces ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a grado ≤ "2"; ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	Se mantiene el nivel de la dosis ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de las dosis para leucopenia, trombocitopenia y anemia durante un ciclo de terapia y al inicio de los ciclos posteriores de terapia también se fundamentan en los criterios de toxicidad determinados por los criterios de toxicidad NCI y son las mismas que las modificaciones recomendadas arriba para tratar la neutropenia.	
Diarrea 1 (2-3 heces / día **) 2 (4-6 heces / día **) 3 (7-9 heces / día **) 4 (10 heces / día **)	Se mantiene el nivel de la dosis ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> Se omite la dosis, entonces ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a grado ≤ "2" Se omite la dosis, entonces ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a grado ≤ "2"	Se mantiene el nivel de la dosis ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> Se mantiene solo tox. 0 grados 2 ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> Si hay solo grad o n <sup>o</sup> de tox. ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
Otras toxicidades no-hematológicas		
1 2 3 4	Se mantiene el nivel de dosis ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> Se omite la dosis, entonces ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a grado ≤ "2" Se omite la dosis, entonces ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a grado ≤ "2"	Se mantiene solo tox. 0 grados 2 ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>

Se recomienda que los pacientes reciban una premedicación con agentes antivomitivos.

#### Modificaciones Recomendadas para las Dosis

\*\* Criterios comunes de toxicidad adoptados por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI)

\*\* Pretratamiento

**Precauciones en materia de Preparación y Administración del Producto:** Tal como sucede con cualquier otro agente anticancerígeno potencialmente tóxico, debe tenerse sumo cuidado en el manipuleo y preparado de las soluciones de infusión preparadas a partir de ITOXARIL® 100 solución inyectable. Se recomienda el uso de guantes. Si una solución ITOXARIL® 100 entra en contacto con la piel, lave la zona afectada de inmediato con abundante agua y jabón. Si ITOXARIL® 100 entra en contacto con las membranas mucosas, lave y enjuague la zona con mucha agua.

**Preparación de la solución de infusión:** Inspeccione el contenido del frasco para comprobar si hay alguna partícula material extraña. Retener dicha inspección una vez que el producto se encuentre en el interior de la jeringa.

ITOXARIL® 100 solución inyectable debe ser diluido antes de la infusión. ITOXARIL® 100 debe ser diluido en una inyección de Dextrosa al 5% USP (así se prefere), o en una inyección de Cloruro de Sodio al 0,9%, USP, hasta llegar a un rango de concentración final de 0,12 a 1,1 mg/mL. En la mayoría de las investigaciones clínicas, Irinotecan fue administrado en 500 mL de inyección de Dextrosa al 5% USP.

Desde el punto de vista físico y químico, la solución es estable en temperatura aproximadamente 25°C transcurridas hasta 24 horas de su dilución y bajo la luz fluorescente. Aquellas soluciones diluidas en una inyección de Dextrosa al 5% USP, y almacenadas a temperaturas refrigeradas (aproximadamente de 2°C a 8°C) y protegidas de los efectos de la luz, son física y químicamente estables durante un lapso de 48 horas.

No se recomienda la refrigeración de mezclas que utilizan una inyección de Cloruro de Sodio al 0,9% USP, debido a la baja y esporádica incidencia de partículas visibles. La congelación de ITOXARIL® 100 así como de las mezclas de ITOXARIL® 100 puede resultar en una precipitación de la droga y, por lo tanto, debe ser evitada. Debido a la posible contaminación microbiana durante la dilución, se aconseja hacer uso de la mezcla dentro las 24 horas si es refrigerada (a una temperatura de 2°C a 8°C), o dentro de las 6 horas si la mezcla ha permanecido a temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). No deben agregarse otras drogas a la solución de infusión. Los productos que implican el uso de drogas parenterales deben ser inspeccionados visualmente para comprobar la existencia de partículas extrañas y decoloración antes de iniciarse la administración. Ello debe realizarse cada vez que la solución y el frasco contenedor así lo permitieren.

#### Contraindicaciones

Irinotecan está contraindicado en pacientes que presenten una hipersensibilidad conocida al principio activo o a los excipientes de la fórmula.

#### Advertencias

**Generales:** Fuera de un estudio clínico bien diseñado, la inyección de Irinotecan no debe emplearse en combinación con el régimen de la "Clínica Mayo" de 5-FU/LV (administración durante 4 a 5 días consecutivos cada cuatro semanas) por los informes de mayor toxicidad, incluso fallcimientos por toxicidad. Irinotecan debería ser utilizado en la forma recomendada. En pacientes que reciben también Irinotecan/5-FU/LV o 5-FU/LV en estudios clínicos comparando esos agentes, se observaron índices más altos de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuidad del tratamiento de primer-ciclo, y muerte temprana, en pacientes con una Performance status de 2 que en pacientes con una Performance status de 0 o 1.

**Diarrea:** Irinotecan puede inducir formas iniciales o tardías de diarrea que se producirían por diferentes mecanismos. La diarrea inicial (que se produce durante o pocas horas después de la infusión de Irinotecan) es del tipo colinérgico. Puede ser severa pero por lo general es pasajera. Puede estar acompañada por síntomas de rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor e hiperperistaltismo intestinal capaz de causar calambres abdominales. La misma puede aliviarse mediante la administración de atropina.

La diarrea tardía (que por lo general se produce posteriormente a las 24 horas de administrado Irinotecan) puede ser prolongada y conducir a deshidratación, desequilibrio electrolítico o sepsis,

llegando a poner en riesgo la vida del paciente. Debe ser tratada inmediatamente con Loperamida. El uso de Loperamida no está recomendado durante más de 48 horas consecutivas en estas dosis debido al riesgo de ileo paralítico, ni durante menos de 12 horas.

Los pacientes con diarrea deben ser cuidadosamente controlados y recibir líquidos y sustitución de electrolitos, si se deshidratan y deben recibir tratamiento antibiótico si desarrollan ileo, fiebre o neutropenia severa.

Después del primer tratamiento, la administración semanal subsiguiente de Irinotecan debe demorarse en los pacientes hasta que recuperen la función intestinal previa al tratamiento y permanezca al menos 24 horas sin necesitar medicación antidiarreica. Si se produce una diarrea tardía de grado 2, 3 o 4 deberían disminuirse las dosis posteriores de Irinotecan durante el mismo ciclo de tratamiento.

**Neutropenia:** Se informaron casos de muerte producida por septicemia como consecuencia de neutropenia grave, en pacientes tratados con Irinotecan. Las complicaciones neutropénicas deben ser rápidamente controladas con antibióticos. La terapia con Irinotecan debe interrumpirse temporariamente si durante un ciclo de tratamiento se produce fiebre neutropénica o si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1500/mm<sup>3</sup>. Una vez que el paciente nivela su recuento de neutrófilos (= 1500/mm<sup>3</sup>), las dosis posteriores de Irinotecan deberán reducirse de acuerdo con el nivel de neutropenia observado. El uso del factor estimulante de colonias no es necesario rutinariamente, pero puede considerarse su empleo en pacientes con neutropenia importante.

**Hipersensibilidad:** Se han observado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas.

**Colitis/ileo:** Se han informado casos de colitis complicada por ulceración, hemorragia, íleo e infección. Los pacientes que desarrollen ileo deben recibir tratamiento antibiótico de inmediato.

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

**Tromboembolismo:** Se han registrado eventos tromboembólicos en pacientes que reciben regímenes conteniendo Irinotecan; la causa de estos eventos aún no ha podido determinarse.

**Embarazo:** Irinotecan puede causar daño fetal cuando se lo administra a una embarazada.

La radiactividad relacionada con el 14C-Irinotecan atraviesa la placenta de las ratas después de la administración intravenosa de 10 mg/kg (que en diferentes estudios produjo valores de Cmax y AUC de Irinotecan 3 y 0,5 veces, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes que recibieron 125 mg/m<sup>2</sup>).

La administración de 6 mg/kg/día de Irinotecan intravenoso en ratas (que en estudios diferentes produjo valores de Cmax y AUC de Irinotecan de aproximadamente 2 y 0,2 veces, respectivamente, de los correspondientes valores en pacientes que recibieron 125 mg/m<sup>2</sup>) durante el período de organogénesis, resultó ser embriotóxica a juzgar por el mayor número de pérdidas post-implantación y el menor número de fetos vivos. Irinotecan resultó ser teratogénico en las ratas en dosis superiores a 1,2 mg/kg/día (que en estudios diferentes produjeron valores de Cmax y AUC de Irinotecan de aproximadamente 2/3 y 1/40, respectivamente, de los correspondientes valores en pacientes que recibieron 125 mg/m<sup>2</sup>) y en conejos con dosis de 6,0 mg/kg/día (aproximadamente la mitad de la dosis humana semanal recomendada en base a mg/m<sup>2</sup>). Los efectos teratogénicos incluyeron diversas anomalías externas, viscerales y óseas. El Irinotecan administrado a las crías de ratas durante el período posterior a la organogénesis hasta el destete en dosis de 6 mg/kg/día provocó una reducción de la capacidad de aprendizaje y una pérdida de peso corporal en las crías hembra.

No se han efectuado estudios adecuados y controlados con Irinotecan en mujeres embarazadas. Si la droga debe ser usada durante el embarazo, o si la paciente se embaraza durante el tratamiento, la misma debe ser alertada sobre los posibles riesgos sobre el feto. Las mujeres en período de fertilidad deben ser advertidas sobre la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento con Irinotecan.

#### Precauciones

##### Generales:

Cuidados en el sitio de inyección intravenosa: Irinotecan se administra por infusión intravenosa. Se evitará la extravasación y el sitio de la inyección deberá ser observado para detectar posibles signos de inflamación. Si se produjera una extravasación, se deberá enjuagar el sitio con agua estéril y se recomienda colocar hielo.

**Medicación previa con antieméticos:** Irinotecan es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. En los estudios clínicos la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona dada junto con otro tipo de agente antiemético, por ejemplo el bloqueante 5-HT3 (por ej. ondansetron o granisetron). Los agentes antieméticos deben ser dados el día del medicamento comenzando por lo menos 30 minutos antes de ser administrado Irinotecan.

Los médicos también considerarán dispensar a los pacientes un régimen antiemético para un uso posterior si es necesario.

**Tratamiento de síntomas colinérgicos:** La administración profiláctica o terapéutica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté contraindicada para el paciente) debería considerarse en pacientes con rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor, calambres abdominales o diarrea (producida durante o dentro de las primeras horas después de la administración de Irinotecan). Estos síntomas pueden observarse más frecuentemente con las dosis más elevadas de Irinotecan.

**Pacientes con riesgo especial:** En pacientes que reciben también Irinotecan/5-FU/LV o 5-FU/LV en estudios clínicos comparando esos agentes, se observaron índices más altos de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuidad del tratamiento de primer-ciclo, y muerte temprana, en pacientes con una Performance status de 2 que en pacientes con una Performance status de 0 o 1. Los pacientes que han recibido irradiación pélvica abdominal previa y los pacientes ancianos con importante comorbilidad, deberían ser monitoreados cuidadosamente. El uso de Irinotecan en pacientes con disfunción hepática significativa no ha sido evaluado. En los estudios clínicos para todos los regímenes de dosis, Irinotecan no fue administrado a los pacientes con niveles séricos de bilirrubina > 2,0 mg/dL, o con niveles de transaminasas > 3 veces el límite superior normal, si no presentaban metástasis hepáticas, o > 5 veces el límite superior normal en aquellos con metástasis hepáticas. Sin embargo, en los estudios clínicos de los regímenes de dosis semanales los pacientes con elevaciones moderadas en los niveles séricos basales de bilirrubina total (1,0 a 2,0 mg/dL) presentaron una probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia de grado 3 o 4 durante el primer ciclo que aquellos con niveles de bilirrubina < 1,0 mg/dL (50% [19/38] vs 18% [47/226]; p < 0,001). Los pacientes con glucuronidación deficiente de bilirrubina, tales como aquellos con síndrome de Gilbert, pueden presentar un mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben una terapia con Irinotecan. En el esquema de dosificación semanal no se observó que el aumento de los niveles basales de bilirrubina guarde relación alguna con el aumento del riesgo de sufrir diarrea tardía.

#### Interacciones medicamentosas

Se espera que los efectos adversos del Irinotecan, como mielosupresión y diarrea, sean exacerbados por otros agentes antineoplásicos con un perfil similar de efectos adversos. Los pacientes que previamente han recibido irradiación pélvica/abdominal tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de Irinotecan. Aún no se ha estudiado adecuadamente la administración conjunta de Irinotecan con irradiación y no es recomendable. Se ha reportado linfocitopenia en los pacientes tratados con Irinotecan, y es posible que la administración de dexametasona como profilaxis antiemética pueda tener una mayor probabilidad de linfocitopenia. Sin embargo, no se han observado infecciones oportunistas, y no se ha atribuido ninguna complicación específicamente a la linfocitopenia. Se ha observado hiperglucemia en los pacientes con historia de diabetes mellitus o evidencia de intolerancia a la glucosa antes de la administración de Irinotecan. Es probable que en algunos pacientes la dexametasona, administrada como profilaxis antiemética, contribuya a la hiperglucemia. La incidencia de acatisia en los ensayos clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal fue mayor (8,5%, 4/47 pacientes) cuando se administró en el mismo día proclorperazina e Irinotecan, que la

observada cuando la misma droga se administró en días diferentes (1,3%, 1/80 pacientes). Sin embargo, el 8,5% de la incidencia de acatisia está comprendido en el rango informado cuando se administra proclorperazina como medicación previa al uso de otros agentes quimioterapéuticos. Es posible considerar que el uso de laxantes durante la terapia con Irinotecan puede empeorar la gravedad de la diarrea producida en estos pacientes, pero esto aún no ha sido estudiado. Debido al riesgo potencial de deshidratación secundaria a vómitos y/o diarrea inducida por Irinotecan, deben suspenderse los diuréticos durante el tratamiento con Irinotecan y, lógicamente, durante los períodos de vómitos o diarrea continua.

#### Alteraciones en los resultados de las pruebas de laboratorio:

No existen interacciones conocidas entre las pruebas de laboratorio y el Irinotecan. Sin embargo, se recomienda la monitorización cuidadosa de la cuenta de leucocitos, hemoglobina y cuenta plaquetaria antes de cada dosis de Irinotecan.

#### Carcinogénesis, mutagénesis, y trastornos de la fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo con Irinotecan. Sin embargo, se han administrado dosis intravenosas a las ratas de 2 mg/kg o 25 mg/kg de Irinotecan una vez por semana por 13 semanas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo una Cmax de Irinotecan y una ABC 7 veces y 1.3 veces los valores respectivos en pacientes a los que se les administró 125 mg/m<sup>2</sup>) y se recuperaron después de 91 semanas. Bajo estas condiciones una tendencia lineal significativa correlacionada con la dosis para la incidencia de pólipos endometriales o uterino y sarcomas estromales endometriales. Ni el Irinotecan ni el SN-38 fueron mutagénicos en los ensayos Ames in vitro. El Irinotecan resultó ser clastogénico en ensayos in vitro (aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino) e in vivo (ensayo de micronúcleos en ratones). No se observaron efectos adversos importantes en la fertilidad ni en el rendimiento general reproductivo después de la administración intravenosa de Irinotecan en dosis de hasta 6 mg/kg/día en ratas y conejos. Sin embargo, se observó atrofia de los órganos reproductores masculinos después de dosis múltiples diarias de Irinotecan, tanto en roedores con 20 mg/kg (que en diferentes estudios produjo valores en el Cmax y AUC del Irinotecan de aproximadamente 5 y 1 veces, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes que recibieron 125 mg/m<sup>2</sup> en forma semanal) como en perros con 0,4 mg/kg (que en estudios diferentes produjeron valores en el Cmax y AUC del Irinotecan de aproximadamente 1/2 y 1/15, respectivamente, de los correspondientes valores en pacientes que recibieron 125 mg/m<sup>2</sup> en forma semanal).

#### Embarazo:

Embarazo Categoría D

#### Lactancia:

En las ratas, la radiactividad apareció en la leche dentro de los 5 minutos posteriores a la administración intravenosa de Irinotecan radiomarcado y tuvo una concentración hasta 65 veces mayor que la concentración plasmática al cabo de 4 horas de su administración. Como muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido a las posibles reacciones adversas serias para el lactante, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Irinotecan.

La efectividad de Irinotecan en pacientes pediátricos no se ha establecido.

#### Pacientes geriátricos:

Los pacientes mayores a los 65 años de edad deben ser cuidadosamente monitoreados debido al mayor riesgo de diarrea tardía en esta población. La dosis inicial de Irinotecan en pacientes de 70 años o mayores para el esquema de dosis cada tres semanas, debería ser de 300 mg/m<sup>2</sup>.

#### Reacciones adversas

##### Terapia combinada como tratamiento de primera línea:

Un total de 955 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto recibieron los regímenes recomendados de Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, 5-FU/LV como dosis única, o Irinotecan en forma de dosis única. En dos estudios de fase III, 370 pacientes recibieron Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, 362 pacientes recibieron 5-FU/LV como dosis única, y 223 pacientes recibieron Irinotecan en forma de dosis única. En el estudio 1, 49 (7,3%) pacientes murieron dentro de los 30 días posteriores al tratamiento: 21 (9,3%) recibieron Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, 15 (6,8%) recibieron 5-FU/LV como dosis única, y 13 (5,8%) recibieron Irinotecan en forma de dosis única. Las muertes potencialmente relacionadas con el tratamiento ocurrieron en 2 (0,9%) de los pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV (2 casos de fiebre neutropénica/sepsis), en 3 (1,4%) de los pacientes que habían recibido 5-FU/LV como dosis única (1 caso de fiebre neutropénica/sepsis, 1 caso de sangrado del SNC por trombocitopenia, y 1 caso desconocido), y en 2 (0,9%) pacientes que habían recibido Irinotecan en forma de dosis única (2 casos de fiebre neutropénica). Se reportaron muertes por causas diferentes, durante los 60 días posteriores al tratamiento, en 15 (6,7%) pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, en 16 (7,3%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV como dosis única, y en 15 (6,7%) pacientes que habían recibido Irinotecan en forma de dosis única. Se reportaron casos de discontinuidad del tratamiento como consecuencia de la presencia de eventos adversos en 17 (7,6%) pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, en 14 (6,4%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV como dosis única, y en 26 (11,7%) pacientes que habían recibido Irinotecan en forma de dosis única. En el estudio 2, 10 (3,5%) pacientes murieron dentro de los 30 días posteriores al tratamiento: 6 (4,1%) recibieron Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, y 4 (2,8%) recibieron 5-FU/LV como dosis única. Se registró una muerte potencialmente relacionada con el tratamiento, que ocurrió en un paciente que había recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV (0,7%, sepsis neutropénica). Se reportaron muertes por causas diferentes, durante los 60 días posteriores al tratamiento, en 3 (2,1%) pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, y en 2 (1,4%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV como dosis única. Se reportaron casos de discontinuidad del tratamiento como consecuencia de la presencia de eventos adversos en 9 (6,2%) pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, y en 1 (0,7%) paciente que había recibido 5-FU/LV como dosis única. Los eventos adversos clínicamente más significativos entre los pacientes que recibieron una terapia basada en Irinotecan fueron: diarrea, náuseas, vómitos, neutropenia, y alopecia. Los eventos adversos clínicamente más significativos entre aquellos pacientes que recibieron una terapia con 5-FU/LV fueron: diarrea, neutropenia, fiebre neutropénica, y mucositis. En el estudio 1, se registraron casos de neutropenia de grado 4, fiebre neutropénica (definida como fiebre de grado 2 y neutropenia de grado 4), y mucositis, que ocurrieron con menor frecuencia en los regímenes de dosis semanales de Irinotecan/5-FU/LV que en los regímenes de dosis mensuales de 5-FU/LV.

Las siguientes tablas detallan los eventos adversos clínicamente relevantes que se registraron en los estudios 1 y 2, respectivamente.

Eventos adversos	Estudio 1					
	Irinotecan + Bolo de 5-FU/LV administrado en forma semanal durante 4 semanas, cada 6 semanas N=225		Bolo de 5-FU/LV administrado en forma diaria durante 5 días, cada 4 semanas N=219		Irinotecan administrado en forma semanal durante 4 semanas, cada 6 semanas, N=223	
	Grado 1-4	Grado 3&4	Grado 1-4	Grado 3&4	Grado 1-4	Grado 3&4
Valores totales de eventos adversos	100	53,3	100	45,7	99,6	45,7
<b>GASTROINTESTINALES:</b>						
Diarrea tardía	84,9	22,7	69,4	13,2	83,0	31,0
Grado 3	--	15,1	--	5,9	--	18,4
Grado 4	--	7,6	--	7,3	--	12,6

Diarrea inicial	45,8	4,9	31,5	1,4	43,0	6,7
Náuseas	79,1	15,6	67,6	8,2	81,6	16,1
Dolor abdominal	63,1	14,6	50,2	11,5	67,7	13,0
Vómitos	60,4	9,7	46,1	4,1	62,8	12,1
Anorexia	34,2	5,8	42,0	3,7	43,9	7,2
Constipación	41,3	3,1	31,5	1,8	32,3	0,4
Mucositis	32,4	2,2	76,3	16,9	29,6	2,2
<b>HEMATOLÓGICOS:</b>						
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
<b>TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO</b>						
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
<b>METABOLICOS Y NUTRICIONALES</b>						
↑Bilirrubina	87,6	7,1	92,2	8,2	83,9	7,2
<b>DERMATOLÓGICOS:</b>						
Dermatitis exfoliativa	0,9	0	3,2	0,5	0	0
Rash cutáneo	19,1	0	26,5	0,9	14,3	0,4
Alopecia <sup>b</sup>	43,1	--	26,5	--	46,1	--
<b>RESPIRATORIOS:</b>						
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
<b>NEUROLOGICOS:</b>						
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
<b>CARDIOVASCULARES</b>						
Vasodilatación	9,3	0,9	5,0	0	9,0	0
Hipotensión	5,8	1,3	2,3	0,5	5,8	1,7
Eventos tromboembólicos <sup>c</sup>	9,3	--	11,4	--	5,4	--
	<b>Estudio 2</b>					
	<b>Iriotecan + 5-FU/LV día de infusiónn 1&amp;2, cada 2 semanas N= 145</b>		<b>5-FU/LV,día de infusiónn 1&amp;2, cada 2 semanas N= 145</b>			
	<b>Grado 1-4</b>	<b>Grado 3&amp;4</b>	<b>Grado 1-4</b>	<b>Grado 3&amp;4</b>		
Valores totales de eventos adversos	100	72,4	100	39,2		
<b>GASTROINTESTINALES:</b>						
Diarrea						
Tardía	72,4	14,4	44,8	6,3		
Grado 3	--	10,3	--	4,2		
Grado 4	--	4,1	--	2,1		
Síndrome colinérgico <sup>b</sup>	28,3	1,4	0,7	0		
Náuseas	66,9	2,1	55,2	3,5		
Dolor abdominal	17,2	2,1	16,8	0,7		
Vómitos	44,8	3,5	32,2	2,8		
Anorexia	35,2	2,1	18,9	0,7		
Constipación	30,3	0,7	25,2	1,4		
Mucositis	40,0	4,1	28,7	2,8		
<b>HEMATOLÓGICOS:</b>						
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		
<b>TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO:</b>						
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		
<b>METABOLICOS Y NUTRICIONALES:</b>						
↑ Bilirrubina	19,1	3,5	35,9	10,6		
<b>DERMATOLÓGICOS:</b>						
Síndrome de pies y manos	10,3	0,7	12,6	0,7		
Signos cutáneos	17,2	0,7	20,3	0		
Alopecia <sup>c</sup>	56,6	--	16,8	--		
<b>RESPIRATORIOS:</b>						
Disnea	9,7	1,4	4,9	0		
<b>CARDIOVASCULARES:</b>						
Hipotensión	3,4	1,4	0,7	0		
Eventos tromboembólicos <sup>d</sup>	11,7	--	5,6	--		

**Estudio 1:** Porcentaje (%) de Pacientes que Experimentaron Eventos Adversos Clínicamente Relevantes en las Terapias Combinadas a:

a. Grado de toxicidad de los eventos adversos, basado en los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI). (versión 1.0)  
b. Pérdida total del cabello = Grado 2

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

**Estudio 2:** Porcentaje (%) de Pacientes que Experimentaron Eventos Adversos Clínicamente Relevantes en las Terapias Combinadas a:

a. Grado de toxicidad de los eventos adversos, basado en los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI). (versión 1.0)  
b. Incluyen: rinitis, hipersalivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, sofocos, calambres abdominales o diarrea (que generalmente se producen durante o dentro de las primeras horas posteriores a la administración de Irinotecan).

c. Pérdida total del cabello = Grado 2

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

**Agente único en el tratamiento de segunda línea:**

Esquema de dosis semanal: En tres estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosis semanal, Irinotecan fue administrado a 304 pacientes con carcinoma metastático de colon o recto que había recurrido o progresado después de recibir una terapia con 5-FU. Diecisiete de los pacientes murieron dentro de los 30 días posteriores a su administración. En cinco casos (1,6%, 5/304), las muertes fueron consideradas potencialmente relacionadas con el fármaco. Estos cinco pacientes experimentaron una variedad de eventos médicos, que son efectos conocidos del Irinotecan. Uno de estos pacientes murió de sepsis neutropénica sin fiebre. La fiebre neutropénica ocurrió en otros nueve pacientes (3,0%); éstos se recuperaron con el cuidado de soporte. Ciento diecinueve (39,1%) de los 304 pacientes fueron hospitalizados un total de 156 veces debido a eventos adversos; 81 (26,6%) pacientes fueron hospitalizados debido a eventos considerados como relacionados con la administración de Irinotecan. Las razones principales para la hospitalización relacionada con el fármaco fueron diarrea, con o sin náuseas y/o vómitos (18,4%); neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y/o fiebre (8,2%); y náuseas y/o vómitos (4,9%). Durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos subsiguientes se realizaron ajustes en las dosis de Irinotecan, con base en la tolerancia individual del paciente. La primera dosis de por lo menos uno de los ciclos se redujo en el 67% de los pacientes que habían iniciado los estudios con una dosis inicial de 125 mg/m<sup>2</sup>. En el 32% de los ciclos iniciados con 125 mg/m<sup>2</sup> fue necesario reducir la dosis. Las razones más comunes para la disminución de la dosis fueron la diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3%) suspendieron el tratamiento con Irinotecan debido a eventos adversos.

Los eventos adversos que se detallan en la siguiente tabla se basan en la experiencia de los 304 pacientes que participaron en los tres estudios clínicos realizados, que fueron evaluados sobre un esquema de dosis semanal.

**Eventos Adversos Ocurridos en >10% de los 304 Pacientes con Carcinoma Metastático de Colon o Recto que habían recibido terapia previa.**

Sistema corporal & eventos adversos	% de pacientes reportados	
	Grados 1-4 del NCI	Grados 3&4 del NCI
<b>GASTROINTESTINALES:</b>		
Diarrea (tardía) <sup>b</sup>	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) <sup>c</sup>	51	8
Constipación	30	2
Flatulencia	12	0
Estomatitis	12	1
Dispepsia	10	0
<b>HEMATOLÓGICOS:</b>		
Leucopenia	63	23
Anemia	60	7
Neutropenia	54	26
500 a <1000/mm <sup>3</sup> (grado 3)		(15)
<500/mm <sup>3</sup> (grado 4)		(12)
<b>TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO:</b>		
Astenia	76	12
Calambres/dolor abdominal	57	16
Fiebre	45	1
Dolor	24	2
Dolor de cabeza	17	1
Dolor de espalda	14	2
Escalofríos	14	0
Infecciones menores <sup>d</sup>	14	0
Edema	10	1
Agrandamiento abdominal	10	0
<b>METABOLICOS &amp; NUTRICIONALES:</b>		
Disminución del peso corporal	30	1
Deshidratación	15	4
Incremento de la fosfatasa alcalina	13	4
Incremento de la aspartatoaminotransferasa (AST)	10	1
<b>DERMATOLÓGICOS:</b>		
Alopecia	60	NA <sup>e</sup>
Sudoración	10	1
Rash cutáneo	10	0
<b>RESPIRATORIOS:</b>		
Disnea	22	4
Tos	17	0
Rinitis	16	0
<b>NEUROLOGICOS:</b>		
Insomnio	19	0
Mareos	15	0
<b>CARDIOVASCULARES:</b>		
Vasodilatación (Enrojecimiento)	11	0

a. Grado de toxicidad de los eventos adversos, basado en los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI). (versión 1.0)  
b. BSC = mejor tratamiento de soporte.

c. Los trastornos hepáticos incluyen ascitis e ictericia.

d. Los signos cutáneos incluyen las erupciones cutáneas.

e. Los trastornos respiratorios incluyen disnea y tos.

f. Los trastornos neurológicos incluyen la somnolencia.

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

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

**Descripción de las Reacciones Adversas:**

**Gastrointestinales:** las náuseas, los vómitos, y la diarrea son eventos adversos frecuentes después de la administración de Irinotecan y pueden resultar graves. Las náuseas y los vómitos generalmente se producen durante o poco tiempo después de la infusión de Irinotecan. En los estudios clínicos llevados a cabo para evaluar el esquema de dosificación cada tres semanas, el tiempo medio para el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días después de la infusión de Irinotecan. En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal, el tiempo medio para el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días después de la administración de Irinotecan. Para los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> administrada semanalmente, la duración media de cualquier grado de diarrea tardía fue de 3 días. Entre aquellos pacientes tratados con una dosis semanal de 125 mg/m<sup>2</sup> que experimentaron diarrea tardía de grado 3 o 4, la duración media del episodio completo de diarrea fue de 7 días. La frecuencia de diarrea tardía de grado 3 o 4 fue algo mayor entre los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> que en aquellos que recibían una dosis inicial semanal de 100 mg/m<sup>2</sup> (34% [65/193] versus 23% [24/102]; p=0,08). La frecuencia por edad de la diarrea tardía grado 3 y 4 fue significativamente mayor en los pacientes de 65 años de edad o mayores que en los pacientes menores a los 65 años de edad (40% [53/133] versus 23% [40/171]; p = 0.002). En uno de los estudios realizados para evaluar la terapia de dosificación semanal, la frecuencia de diarrea tardía de grado 3 y 4 fue significativamente mayor entre los hombres que entre las mujeres (43% [25/58] versus 16% [5/32]; p = 0,01), pero no se registraron diferencias de sexo en la frecuencia de la diarrea tardía de grado 3 y 4 en los otros dos estudios realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal. En asociación con la diarrea inducida por el Irinotecan se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangrado.

**Hematológicas:** Comúnmente el Irinotecan causa neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia), y anemia. La trombocitopenia severa es poco común. Al evaluar los estudios clínicos de administración semanal, se observó que la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron irradiación pélvica/abdominal previa que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación (48% [13/27] versus 24% [67/277]; p = 0,04). En estos mismos estudios, los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1,0 mg/dL o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 o 4 en el primer ciclo de la terapia que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1,0 mg/dL (50% [19/38] versus 18% [47/266]; p<0,001). No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4. En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal, la fiebre neutropénica (neutropenia recurrente grado 4 del NCI) y fiebre grado 2 o aún mayor) ocurrió en el 3% de

Irinotecan, 129 recibieron 5-FU, y 90 recibieron el mejor tratamiento de soporte. Once pacientes (3,5%) tratados con Irinotecan murieron dentro de los treinta días posteriores al tratamiento. En tres de los casos (1%, 3/316), las muertes se relacionaron potencialmente a la administración del fármaco y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea grado 4, y astenia, respectivamente. Un paciente (0,8 %, 1/129) tratado con 5-FU murió dentro de los treinta días posteriores al tratamiento; esta muerte se atribuyó a la diarrea grado 4. Las hospitalizaciones debidas a eventos adversos severos, relacionados o no con la administración de Irinotecan, ocurrieron en por lo menos el 60% (188/316) de los pacientes que recibieron Irinotecan, en el 63% (57/90) de los pacientes que recibieron el mejor tratamiento de soporte, y en el 39% (50/129) de los pacientes que recibieron una terapia a base de 5-FU. El 8% de los pacientes tratados con Irinotecan y el 7% de los tratados con la terapia a base de 5-FU interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

Los eventos adversos clínicamente más significativos (todos los grados, 1 al 4) entre los 316 pacientes tratados con Irinotecan fueron: diarrea (84%), alopecia (72%), náuseas (70%), vómitos (62%), síntomas colinérgicos (47%), y neutropenia (30%). La siguiente tabla enumera los eventos adversos de grado 3 y 4 reportados entre los pacientes que participaron en los dos estudios realizados, en los que se evaluó el esquema de dosis única administrada cada tres semanas.

Porcentaje de Pacientes que Experimentaron Eventos Adversos de Grado 3 & 4 en los Estudios Comparativos de la Terapia con Irinotecan administrado como Agente Único cada 3 Semanas a

Eventos Adversos	Estudio 1		Estudio 2	
	Irinotecan N=189	BSC <sup>c</sup> N=90	Irinotecan N=127	5-FU N=129
TOTAL de Eventos Adversos de Grado 3/4	79	67	69	54
<b>GASTROINTESTINALES:</b>				
Diarrea	22	6	22	11
Vómitos	14	8	14	5
Náuseas	14	3	11	4
Dolor abdominal	14	16	9	8
Constipación	10	8	8	6
Anorexia	5	7	6	4
Mucositis	2	1	2	5
<b>HEMATOLÓGICOS:</b>				
Leucopenia/Neutropenia	22	0	14	2
Anemia	7	6	6	3
Hemorragia	5	3	1	3
Trombocitopenia	1	1	4	2
<b>INFECCIÓN:</b>				
Sin neutropenia de Grado 3/4	8	3	1	4
Con neutropenia de Grado 3/4	1	0	2	0
<b>PIEBRE:</b>				
Sin neutropenia de Grado 3/4	2	1	2	0
Con neutropenia de Grado 3/4	2	0	4	2
<b>TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO:</b>				
Dolor	19	22	17	13
Astenia	15	19	13	12
<b>METABOLICOS Y NUTRICIONALES:</b>				
Hepáticos <sup>c</sup>	9	7	9	6
<b>DERMATOLÓGICOS:</b>				
Síndrome de pies y manos	0	0	0	5
Signos cutáneos <sup>d</sup>	2	0	1	3
RESPIRATORIOS <sup>e</sup>	10	8	5	7
NEUROLOGICOS <sup>f</sup>	12	13	9	4
CARDIOVASCULARES <sup>g</sup>	9	3	4	2
OTROS <sup>h</sup>	32	28	12	14

a. Grado de toxicidad de los eventos adversos, basado en los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI). (versión 1.0)

b. BSC = mejor tratamiento de soporte.

c. Los trastornos hepáticos incluyen ascitis e ictericia.

d. Los signos cutáneos incluyen las erupciones cutáneas.

e. Los trastornos respiratorios incluyen disnea y tos.

f. Los trastornos neurológicos incluyen la somnolencia.

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

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

los pacientes; el 6% recibió G-CSF para el tratamiento de la neutropenia. En el 7% de los pacientes que recibían un tratamiento semanal se observó anemia de grado 3 o 4 del NCI. Se realizaron transfusiones de sangre en el 10% de los pacientes durante estos estudios clínicos.

**Trastornos generales en el cuerpo:** En general, la astenia, la fiebre, y el dolor abdominal son los eventos más comunes dentro de este tipo de reacciones adversas.

**Síntomas colinérgicos:** Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, enrojecimiento (vasodilatación), e hiperperistaltismo intestinal que puede causar calambres abdominales y diarrea inicial (es decir, la diarrea que generalmente ocurre durante o dentro de 8 horas de la administración del Irinotecan). Si estos síntomas ocurren, se manifiestan durante o poco después de la infusión de Irinotecan. Se cree que están relacionados con la actividad anticolinérgica del Irinotecan inalterado, y se espera que ocurran más frecuentemente con dosis mayores de Irinotecan.

**Hepáticas:** En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal, se han observado anomalidades de las enzimas hepáticas de grado 3 o 4 del National Cancer Institute (NCI) en menos de 10% de los pacientes. Típicamente estos eventos ocurren en los pacientes con metástasis hepáticas conocidas.

**Dermatológicas:** Durante el tratamiento con Irinotecan los pacientes presentan alopecia. También se han registrado erupciones cutáneas, pero no fue necesario discontinuar el tratamiento.

**Respiratorias:** La enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta en forma de infiltrados pulmonares, es poco común durante el tratamiento con Irinotecan. En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal, se registró disnea grado 3 o 4 del NCI en el 4% de los pacientes. La mitad de los pacientes con disnea tenían metástasis pulmonar; no se sabe en qué magnitud el compromiso pulmonar u otra enfermedad preexistente puede contribuir a la disnea.

**Neurológicas:** Puede presentarse insomnio y mareos, pero con frecuencia no se considera que estén directamente relacionados con la administración del fármaco. Algunas veces los mareos pueden representar evidencia sintomática de hipotensión ortostática en los pacientes con deshidratación.

**Cardiovasculares:** Puede producirse vasodilatación (enrojecimiento) durante la administración del fármaco. También puede causar bradicardia, sin que la misma requiera de una intervención quirúrgica. Estos eventos adversos se atribuyen al síndrome colinérgico que en ocasiones puede ocurrir durante o poco después de la infusión de Irinotecan. También se han observado eventos tromboembólicos en pacientes que reciben Irinotecan; aún no se ha determinado la causa específica de estos eventos.

**Otros estudios clínicos realizados fuera de los EE.UU.:**

El Irinotecan ha sido estudiado en más de 1100 pacientes en Japón. En estos estudios, los pacientes presentaban distintos tipos de tumores, incluyendo cáncer de colon o recto, y estaban siendo tratados con diferentes dosis y esquemas. En general, los tipos de toxicidad observados fueron similares a aquellos registrados en los estudios clínicos realizados en los EE.UU. con Irinotecan. Existe cierta información extraída de estos estudios que indica que los pacientes con un grado considerable de ascitis o con efusiones pleurales tenían mayor riesgo de sufrir neutropenia o diarrea. En los primeros estudios realizados en Japón, en un pequeño porcentaje de pacientes se observó un síndrome pulmonar que potencialmente pone en peligro la vida, consistente en disnea, fiebre y un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax. Fue difícil evaluar la contribución del Irinotecan en estos eventos prelimina