

**Materia:** Prospecto  
**Medida:** 360 x 250 mm

**Código de Material:** 120668-00  
**Código Visual:** 12N - 24V - 36N

**Soporte:** Según Especificación  
**Gramaaje:** Según Especificación

**Colores:** Pantone Black C (80%)  
**Pantone** 322 C

**Cotas** (no imprimir filete)

Proceso#	Fecha -Sector	Modificaciones Realizadas
V00	19-02-2020 / RA	Cambio de imagen para presentar
V01	06-03-2022 / RA	Modificaciones UY
V02	05-04-2022 / RA	Modificaciones en texto
V03	06-04-2022 / RA	Modificaciones en texto
V04	07-04-2022 / RA	Modificaciones en texto
V05	29-04-2022 / RA	Cambio a texto nuevo
V06	02-05-2022 / RA	Ajustes de texto
P07	09-08-2022 / DI	Agregaago de códigos // CC1382 - Ajustes en rótulo
P08		
P09		
P10		

360 mm

Exploraciones complementarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de la amilasa</li> <li>Aumento de la lipasa</li> <li>Hipopotasemia</li> <li>Hiponatremia relacionada principalmente con diarrea y vómitos</li> <li>Se han notificado muy raramente aumento de las transaminasas (AST y ALT) en ausencia de metástasis hepática progresiva.</li> </ul>
*p.ej.: Neumonía Pneumocystis jirovecii, aspergilosis broncopulmonar, candida sistémica.	
† p.ej.: Herpes zoster, gripe, reactivación de la hepatitis B, colitis por citomegalovirus.	
** Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia cardiocirculatoria en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o vómitos, o sepsis.	

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de salud de su país. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

##### Síntomas

Se han indicado casos de sobredosis en dosis máximas de aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada, que puede llegar a ser mortal. Las reacciones adversas más significativas fueron neutropenia y diarrea graves.

#### Tratamiento

No existe ningún antídoto conocido de irinotecán. Deben aplicarse tratamientos intensivos de apoyo para evitar la deshidratación por causa de la diarrea y para tratar todo tipo de complicaciones infecciosas.

En Uruguay: En caso de intoxicación comunicarse con el C.I.A.T. Tel.1722

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

##### Mecanismo de acción

Irinotecán es un derivado semisintético de la camptotecina. Es un fármaco antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la ADN-topoisomerasa I. Se metaboliza mediante la carboxilesterasa en la mayoría de los tejidos, convirtiéndose en SN-38, que mostró ser más activo que el irinotecán en la topoisomerasa I purificada, y más citotóxico que el irinotecán contra diversas líneas celulares tumorales murinas y humanas. La inhibición de la ADN-topoisomerasa I por parte del irinotecán o el SN-38 provoca lesiones monocatenarias en el ADN que bloquean la horquilla de replicación y que son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica resultó depender del tiempo y fue específica de la fase S.

Según referencias publicadas, no se demostró que irinotecán y SN-38 fuesen reconocidos significativamente por la P-glicoproteína MDR, y que presenta actividades citotóxicas contra líneas celulares resistentes a la doxorubicina y la vinblastina. Además, irinotecán presenta una actividad antineoplásica *in vivo* frente a modelos tumorales murinos y contra tumores que expresan la P-glicoproteína MDR (leucemia P388 resistente a la vincristina y la doxorubicina).

Además de la actividad antitumoral de irinotecán, el efecto farmacológico más relevante del irinotecán es la inhibición de la acetilcolinesterasa.

#### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

##### Absorción

Al final de la infusión, en la dosis recomendada de 350 mg/m<sup>2</sup>, las concentraciones plasmáticas máximas medias de irinotecán y del SN-38 fueron de 7,7 µg/ml y de 56 ng/ml, respectivamente, y los correspondientes valores del área bajo la curva medios (AUC) fueron de 34 µg.h/ml y de 451 ng.h/ml, respectivamente. En general, se observó una gran variabilidad interpersonal en los parámetros farmacocinéticos del SN-38.

#### Distribución

Según referencias publicadas con una pauta posológica de infusión intravenosa de 30 minutos de duración en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> a 750 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, el volumen de distribución en equilibrio dinámico (Vss): 157 l/m<sup>2</sup>.

#### Biotransformación

Según referencias publicadas sobre el equilibrio de masa y de metabolismo con el fármaco marcado con 14C han indicado que más del 50% de una dosis administrada por vía intravenosa de irinotecán se excreta en forma de fármaco inalterado, con un 33% en las heces, principalmente por la bilis, y el 22% por la orina.

- Se han identificado dos vías metabólicas, y cada una representa como mínimo el 12% de la dosis:
  - Hidrólisis mediante carboxilesterasa, cuyo resultado es el metabolito SN-38, que se elimina principalmente por glucuronidación, y posteriormente por excreción biliar y renal (menos del 0,5% de la dosis de irinotecán). Probablemente, el glucurónido del SN-38 se hidroliza posteriormente en el intestino.
  - Metabolización oxidativa mediante las enzimas citocromo P450 3A, que provoca la apertura del anillo piperidínico con la formación de un derivado del ácido aminopentanoico (APC) y un derivado de la amina primaria (NPC).

El irinotecán inalterado es la principal entidad en el plasma, seguido de APC, el glucurónido del SN-38 y el SN-38. Únicamente el SN-38 presenta una actividad citotóxica significativa.

#### Eliminación

Según referencias publicadas con una pauta posológica de infusión intravenosa de 30 minutos de duración en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> a 750 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, se observó un perfil de eliminación bifásico o trifásico del irinotecán. El aclaramiento plasmático medio fue de 15 l/h/m<sup>2</sup>. La semivida plasmática media de la primera fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, la de la segunda fase de 2,5 horas, y la semivida de la fase terminal fue de 14,2 horas. Con SN-38 se halló un perfil de eliminación bifásico con una semivida de eliminación terminal media de 13,8 horas. El aclaramiento de irinotecán se reduce en pacientes con bilirrubinemia entre 1,5 y 3 veces el límite superior normal. En estos pacientes, una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> provoca una exposición plasmática al fármaco comparable a la observada con dosis de 350 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con cáncer y parámetros hepáticos normales.

#### Linealidad/no linealidad

Según referencias publicadas el irinotecán (CPT-11) y la exposición SN-38 aumentan proporcionalmente con la dosis administrada CPT-11, su farmacocinética es independiente del número de ciclos previos y de la pauta de administración.

#### Relación (es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

Según referencias publicadas, la intensidad de las toxicidades principales observadas con irinotecán (e.g. leucopenotropenia y diarrea) se relaciona con la exposición (AUC) al medicamento y al metabolito primarios SN-38. Se observaron correlaciones significativas entre la toxicidad hematológica (disminución de glóbulos blancos y neutrófilos en nadir) o la intensidad de la diarrea y los valores de AUC de irinotecán y metabolito SN-38 en monoterapia.

#### Pacientes con actividad UGT1A1 reducida

La uridin difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) participa en la desactivación metabólica de SN-38, el metabolito activo del irinotecán a glucurónido inactivo de SN-38 (SN-38G). El gen UGT1A1 es muy polimórfico, lo que da como resultado capacidades metabólicas variables entre los individuos. Las variantes genéticas de UGT1A1 mejor caracterizadas son UGT1A1 \*28 y UGT1A1 \*6. Estas variantes y otras deficiencias congénitas en la expresión de UGT1A1 (como el síndrome de Gilbert y Crigler-Najjar) están asociadas con una actividad reducida de esta enzima.

Los pacientes que son metabolizadores lentos de UGT1A1 (por ejemplo, homocigotos para las variantes UGT1A1 \* 28 o \* 6) tienen un mayor riesgo de reacciones adversas graves como neutropenia y diarrea tras la administración de irinotecán, como consecuencia de la acumulación de SN-38. Según referencias publicadas, el riesgo es mayor para los pacientes que reciben dosis de irinotecán > 180 mg / m<sup>2</sup>.

Para identificar a los pacientes con mayor riesgo de experimentar neutropenia y diarrea graves, se puede utilizar el genotipado UGT1A1. El homocigoto UGT1A1 \*28 ocurre con una frecuencia del 8 al 20% en la población europea, africana, del Cercano Oriente y latina. La variante \*6 está casi ausente en estas poblaciones. En la población de Asia oriental, la frecuencia de \*28/ \*28 es de aproximadamente 1-4%, 3-8% para \*6/ \*28 y 2-6% para \*6/ \*6. En la población de Asia central y meridional, la frecuencia de \*28/ \*28 es de alrededor del 17%, el 4% para \*6/ \*28 y el 0,2% para \*6/ \*6.

#### PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN A INYECTAR

Inspeccione el contenido del frasco ampolla en busca de partículas y decoloración, y repita la inspección cuando el medicamento se extraiga de la misma a la jeringa. Irinotecán está diseñado para un solo uso y cualquier porción no utilizada debe descartarse. La solución inyectable de irinotecán debe ser diluida antes de la infusión utilizando una técnica aséptica. Irinotecán debe ser diluido en una inyección de Dextrosa al 5 % o en una inyección de Cloruro de Sodio al 0,9 %, hasta llegar a un rango de concentración final de 0,12 mg/ml a 1,1 mg/ml. Otros drogas no deberían agregarse a la solución de infusión. Prepare la solución de infusión inmediatamente antes de usarla y comience la infusión tan pronto como sea posible después de la preparación. Si hay partículas visibles en la solución de perfusión, deséchela. Si no es posible utilizar la solución de perfusión inmediatamente, puede conservarse hasta 48 horas entre 2 °C a 8 °C o puede desecharse.

#### Manipulación

Al igual que otros agentes antineoplásicos, el irinotecán debe manejarse con precaución. Se requiere el uso de gafas de seguridad, máscara y guantes. La dilución debe llevarse a cabo en condiciones asépticas por personal capacitado y en un área clasificada. Se deben tomar precauciones para evitar el contacto con la piel y las mucosas.

Si la solución o la perfusión de irinotecán hidrocloruro llega a entrar en contacto con la piel, es necesario lavarse inmediatamente y a conciencia con agua y jabón. Si la solución o perfusión de irinotecán llega a entrar en contacto con las membranas mucosas, lávese inmediatamente con agua.

#### Instrucciones de seguridad para la preparación de Irinotecán solución para perfusión.

- La preparación debe realizarse en una cabina de seguridad utilizando guantes e indumentaria de protección. En caso de no contar con una cabina de seguridad deben utilizarse gafas de seguridad y barbijo.
- Los recipientes abiertos, como por ejemplo los viales, las botellas para infusión y cánulas usadas, jeringas, catéteres, tubos y residuos del citostático, deben considerarse como residuos peligrosos y deben ser desechados de acuerdo con las disposiciones locales para el manejo de RESIDUOS PELIGROSOS.
- En caso de derrames siga las instrucciones a continuación:
  - Utilice indumentaria de protección personal.
  - Los vidrios rotos deben ser recogidos y colocados en los contenedores para RESIDUOS PATOGENICOS.
  - Deben enjuagarse las superficies contaminadas con abundante de agua.
  - Luego de enjuagar las superficies, éstas deben limpiarse cuidadosamente con un paño el cual deberá eliminarse como RESIDUO PELIGROSO
- En caso de que el irinotecán entre en contacto con la piel, colóque el área bajo un chorro de agua durante algún tiempo y luego lávela con agua y jabón. De existir contacto con las mucosas, lave minuciosamente el área comprometida con agua. Si siente algún tipo de molestia, consulte a un médico.
- Si se produce contacto del irinotecán con los ojos, lávelos minuciosamente con grandes cantidades de agua. Póngase en contacto inmediatamente con un oftalmólogo.

#### Eliminación

Todos los materiales que hayan sido utilizados para la preparación, administración o que de algún modo hayan entrado en contacto con el irinotecán deben ser eliminados de acuerdo a las normativas estándar del hospital para la manipulación de compuestos citotóxicos.

#### CONSERVACIÓN

A temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz.

#### PRESENTACIÓN

ITOXARIL 100 solución inyectable: En envases conteniendo 1 frasco ampolla

FECHA DE MODIFICACIÓN TEXTO AEMPS: Febrero 2022

FECHA DE MODIFICACIÓN TEXTO (INTERNO): Abril 2022

**LKM**

## Itoxaril® 100

### Irinotecán Clorhidrato Trihidrato 100 mg / 5,0 ml

#### FÓRMULA

##### COMPOSICIÓN

ITOXARIL 100 (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato 100,0 mg/5 ml)

**Cada mL de solución contiene:**

Irinotecán Clorhidrato Trihidrato.....200 mg  
 Excipientes: Sorbitol; Ácido Láctico; Agua para inyección .....

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático inhibidor de la topoisomerasa I.

#### CÓDIGO ATC

L01CE02

#### INDICACIONES Y USO

**Irinotecán está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado:**

- En combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico en pacientes sin quimioterapia previa para el cáncer avanzado.
- Como fármaco en monoterapia en pacientes en los que ha fracasado una pauta terapéutica establecida con 5-fluorouracilo.

Irinotecán en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con RAS 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 irinotecán.

Irinotecán en combinación con 5-fluorouracilo, ácido folínico y bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o de recto. Irinotecán en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

#### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

##### Posología

Únicamente para adultos.

Irinotecán solución para perfusión se debe perfundir en una vena periférica o central.

#### Dosis recomendada

***En monoterapia (en pacientes tratados previamente)***

La dosis recomendada de hidrocloruro de irinotecán trihidrato es de 350 mg/m<sup>2</sup> administrada en perfusión intravenosa durante un periodo de 30 a 90 minutos cada tres semanas.

#### ***En tratamiento de combinación (para pacientes no tratados previamente)***

La seguridad y eficacia de irinotecán en combinación con 5-fluorouracilo (5FU) y ácido folínico (AF) han sido evaluadas siguiendo la pauta de administración que se indica a continuación.

- Irinotecán más 5 FU/AF cada 2 semanas.

La dosis recomendada de hidrocloruro de irinotecán trihidrato es de 180 mg/m<sup>2</sup> administrada una vez cada dos semanas en forma de infusión intravenosa durante un periodo de entre 30 y 90 minutos, seguida de una infusión de ácido folínico y 5-fluorouracilo. Para la posología y forma de administración concomitante de cetuximab, consultar el resumen de las características de producto de cetuximab. Normalmente, la dosis empleada de irinotecán es la misma que la administrada en ciclos previos. Irinotecán no debe ser administrado hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab. Para la posología y el modo de administración de bevacizumab, consultar el resumen de las características de producto de bevacizumab. Para la posología y modo de administración de la combinación con capecitabina, consultar la ficha técnica de este medicamento.

#### Ajustes de la dosis

Irinotecán debe administrarse tras una remisión aceptable de todos los acontecimientos adversos a grado 0 o 1 según la clasificación NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) y cuando se haya resuelto completamente la diarrea provocada por el tratamiento.

Al inicio de una infusión posterior del tratamiento, la dosis de irinotecán y de 5 FU, cuando proceda, debe reducirse en función del peor grado de los acontecimientos adversos observados en la infusión anterior. El tratamiento siempre debe retrasarse de 1 a 2 semanas para que el paciente pueda recuperarse de los acontecimientos adversos provocados por el tratamiento.

Con los siguientes acontecimientos adversos debe aplicarse una reducción de la dosis del 15 al 20% de irinotecán y/o de 5FU cuando proceda.

- Toxicidad hematológica (neutropenia de Grado 4, neutropenia febril [neutropenia de Grado 3 o 4 y fiebre de Grado 2-4], trombocitopenia y leucopenia [de Grado 4]).
- Toxicidad no hematológica (de Grado 3-4).

Las recomendaciones para modificar la dosis de cetuximab cuando se administre en combinación con irinotecán deben seguirse de acuerdo con la información de producto para este medicamento. De acuerdo a la ficha técnica de capecitabina, para pacientes de 65 o más años tratados con irinotecán en combinación con capecitabina, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m<sup>2</sup> administrada dos veces al día. Consultar la ficha técnica de capecitabina para las recomendaciones a seguir en el ajuste de dosis de este medicamento cuando se administra en combinación.

#### Duración del tratamiento

Debe continuarse el tratamiento con irinotecán hasta que se observe una progresión objetiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

#### Poblaciones especiales

***Pacientes con alteraciones de la función hepática:***

En monoterapia: Los niveles de bilirrubinemia (hasta tres veces el límite superior del intervalo normal [LSN]) en pacientes con estado funcional de la OMS ≤ 2 deben determinar la dosis inicial de irinotecán. En estos pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina muy superior al 50%, el aclaramiento del irinotecán se reduce y, por lo tanto, aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. Así, deben llevarse a cabo seguimientos semanales con hemogramas completos en esta población de pacientes.

- En pacientes con una bilirrubina máxima de 1,5 veces el LSN, la dosis recomendada de hidrocloruro de irinotecán trihidrato es de 350 mg/m<sup>2</sup>.
- En pacientes con una bilirrubina de entre 1,5 a 3 veces el LSN, la dosis recomendada de hidrocloruro de irinotecán trihidrato es de 200 mg/m<sup>2</sup>.

#### SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAVENOSA

#### VENTA BAJA RECETA PROFESIONAL

#### INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta profesional  
 Industria Argentina

- Los pacientes con una bilirrubina superior a 3 veces el LSN no deben ser tratados con irinotecán.

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática tratados con irinotecán en combinación.

#### ***Pacientes con alteraciones de la función renal:***

No se recomienda la utilización de irinotecán en pacientes con alteraciones de la función renal ya que no se han llevado a cabo estudios en esta población de pacientes.

#### ***Población de edad avanzada:***

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en ancianos. No obstante, la dosis debe seleccionarse cuidadosamente en este grupo poblacional por causa de la gran frecuencia con la que se observa la aparición de funciones biológicas reducidas. Esta población requiere una vigilancia más intensiva.

#### ***Población pediátrica:***

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia del irinotecán en los niños. No hay datos disponibles.

#### ***Método de administración:***

Se debe tomar precaución antes de manipular o administrar el medicamento.

#### CONTRAINDICACIONES

- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/ u obstrucción intestinal.
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Lactancia.
- Bilirrubina > 3 veces el límite superior del intervalo normal.
- Insuficiencia medular ósea grave.
- Estado funcional de la OMS superior a 2.
- Utilización concomitante de hipérico.
- Vacunas vivas atenuadas.

En caso de contraindicaciones adicionales de cetuximab o bevacizumab o capecitabina, consultar las fichas técnicas de estos medicamentos.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

El uso de irinotecán debe restringirse a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico capacitado para el uso de quimioterapia antineoplásica.

Dada la naturaleza y la incidencia de los acontecimientos adversos, irinotecán sólo debe ser prescrito en los siguientes casos, después de que los beneficios esperados hayan sido ponderados con los posibles riesgos terapéuticos:

- En pacientes que presentan un factor de riesgo, particularmente los que presentan un estado funcional de la OMS = 2.
- En los muy raros casos en los que se considere improbable que los pacientes tengan en cuenta las recomendaciones en cuanto a la conducta a seguir con los acontecimientos adversos (necesidad de llevar a cabo un tratamiento con elevadas cantidades de líquidos al inicio de la diarrea tardía). Es recomendable realizar una supervisión hospitalaria estricta de estos pacientes.

Cuando irinotecán se administra en monoterapia, se suele prescribir con la pauta posológica de cada tres semanas. Sin embargo, puede contemplarse la pauta semanal en pacientes que necesiten un seguimiento más estrecho o que presentan un riesgo concreto de sufrir neutropenia intensa.

#### Diarrea tardía

Los pacientes deben ser conscientes del riesgo de diarrea tardía que se presenta más de 24 horas después de la administración de irinotecán y en cualquier momento antes del siguiente ciclo de quimioterapia. En monoterapia, la mediana de tiempo de inicio de las primeras heces líquidas fue el día 5 tras la infusión de irinotecán. Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico de la presencia de este síntoma e iniciar un tratamiento adecuado sin más dilación.

Los pacientes con un aumento del riesgo de sufrir diarrea son los que se han sometido a radioterapia pélvica/abdominal, los que presentan hiperleucocitosis basal, los que tienen un estado funcional ≥ 2 y las mujeres. Si no se trata adecuadamente, la diarrea puede ser potencialmente mortal, especialmente si el paciente sufre neutropenia concomitante.

En cuanto se den las primeras heces líquidas, el paciente debe comenzar a beber grandes cantidades de líquidos con electrolitos y debe iniciarse un tratamiento inmediato con antidiarreicos. Este tratamiento antidiarreico debe ser prescrito por la sección hospitalaria en la que ha sido prescrito irinotecán. Tras el alta hospitalaria, los pacientes deben obtener los medicamentos prescritos de modo que puedan tratar la diarrea en cuanto se presente. Además, deben informar a su médico o al personal de la sección que administre irinotecán cuando se presente la diarrea. El tratamiento antidiarreico recomendado actualmente consiste en altas dosis de loperamida (4 mg durante la primera ingesta y luego 2 mg cada 2 horas). Este tratamiento debe continuarse durante al menos 12 horas después de las últimas heces líquidas y no debe modificarse. No se debe administrar loperamida en ningún caso durante más de 48 horas consecutivas ni durante menos de 12 horas en estas dosis por causa del riesgo de ileo adinámico.

Además del tratamiento antidiarreico, debe administrarse un antibiótico de amplio espectro a modo de tratamiento profiláctico cuando la diarrea se asocia a neutropenia grave (número de neutrófilos <500 células/mm<sup>3</sup>).

Además del tratamiento antibiótico, se recomienda el ingreso del paciente en el hospital para tratar la diarrea en los siguientes casos:

- Diarrea asociada a fiebre.
- Diarrea grave (para la que sea necesaria la hidratación intravenosa).
- Diarrea que persista más de 48 horas tras la iniciación del tratamiento con altas dosis de loperamida.

La loperamida no debe administrarse de forma profiláctica, ni siquiera en pacientes que ya han experimentado diarrea tardía en ciclos anteriores.

En pacientes que han sufrido diarrea grave, es recomendable aplicar una reducción de la dosis en los ciclos posteriores.

#### ***Hematología***

Según estudios publicados, la frecuencia de neutropenia Grado 3 y 4 del NCI-CTC fue significativamente mayor en los pacientes que habían recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación. 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 ó 4 en el primer ciclo de la terapia, que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1,0 mg/dl.

**LKM**

Durante el tratamiento con irinotecán, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos completos. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de neutropenia y de la importancia de la fiebre. La neutropenia febril (temperatura >38 °C y recuento de neutrófilos <1.000 células/mm<sup>3</sup>) debe ser tratada urgentemente en el hospital con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa.

En pacientes que han sufrido episodios hematológicos graves, se recomienda reducir la dosis en administraciones posteriores.

Existe un aumento del riesgo de infecciones y de toxicidad hematológica en pacientes con diarrea grave. En pacientes con diarrea grave, debe realizarse un recuento completo de células sanguíneas.

#### Insuficiencia hepática

Deben realizarse pruebas de la función hepática en la situación basal y antes de cada ciclo. Debe llevarse a cabo un seguimiento semanal con hemogramas en pacientes con una bilirrubina que oscila entre 1,5 y 3 veces el LSN debido al aumento del aclaramiento del irinotecán, ya que aumentan las probabilidades de que esta población sufra hematotoxicidad. En pacientes con una bilirrubina > 3 veces el LSN.

#### Pacientes con actividad UGT1A1 reducida

Los pacientes que son metabolizadores lentos de UGT1A1, como los pacientes con síndrome de Gilbert (p. Ej., homocigotos para las variantes UGT1A1 \*28 o \*6) tienen un mayor riesgo de reacciones adversas como neutropenia grave y diarrea tras la administración de irinotecán. Este riesgo aumenta con el nivel de dosis de irinotecán.

Aunque no se ha establecido una reducción precisa de la dosis en la dosis inicial, se debe considerar una dosis inicial reducida de irinotecán para pacientes que son metabolizadores lentos de UGT1A1, especialmente pacientes a los que se les administran dosis > 180 mg/m<sup>2</sup> o pacientes frágiles. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables para las recomendaciones de dosis en esta población de pacientes. Las dosis posteriores pueden aumentarse en función de la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

La genotipificación de UGT1A1 se puede utilizar para identificar a los pacientes con mayor riesgo de neutropenia y diarrea graves; sin embargo, la utilidad clínica de la genotipificación previa al tratamiento es incierta, ya que el polimorfismo de UGT1A1 no explica toda la toxicidad observada en el tratamiento con irinotecán.

#### Náuseas y vómitos

Es recomendable iniciar un tratamiento profiláctico con antieméticos antes de cada ciclo de tratamiento con irinotecán. Se han notificado con frecuencia casos de náuseas y vómitos. Los pacientes con vómitos asociados a la diarrea tardía deben ser ingresados en el hospital lo antes posible para recibir un tratamiento adecuado.

#### Síndrome colinérgico agudo

Si se presenta un síndrome colinérgico agudo (definido como diarrea temprana y diversos síntomas como sudoración, cólicos, lagrimeo, miosis y salivación), debe administrarse sulfato de atropina (0,25 mg por vía subcutánea) a menos que esté contraindicado clínicamente.

Se cree que estos síntomas, que se pueden observar durante o poco después de la perfusión de irinotecán, están relacionados con la actividad anticolinesterasa del irinotecán inalterado y se espera que ocurran más frecuentemente con las dosis más altas de irinotecán. Deben tomarse precauciones especiales en personas con asma. En pacientes que han experimentado un síndrome colinérgico agudo y grave, se recomienda el empleo de sulfato de atropina con dosis posteriores de irinotecán.

#### Trastornos respiratorios

Es infrecuente la aparición de enfermedad pulmonar intersticial en forma de infiltraciones pulmonares durante el tratamiento con irinotecán. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser mortal. Los factores de riesgo posiblemente asociados a la aparición de neumopatía intersticial son el uso de medicamentos neumotóxicos, la radioterapia y los factores estimuladores de colonias. Debe realizarse un seguimiento estrecho de los pacientes con factores de riesgo de síndromes respiratorios antes del tratamiento con irinotecán y durante el mismo.

#### Extravasación

Aunque irinotecán no se conoce por ser una sustancia vesicante, se debe tener precaución para evitar una extravasación y la zona de perfusión se debe supervisar en busca de signos de inflamación. Si se produce una extravasación, se recomienda lavar bien la zona y aplicar hielo.

#### Personas de edad avanzada

Debido a la alta frecuencia de aparición del descenso de las funciones biológicas, en concreto de la función hepática, en pacientes de edad avanzada la dosis debe ser seleccionada con precaución.

#### Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal

Los pacientes no deben ser tratados con irinotecán hasta que se haya resuelto la obstrucción intestinal.

#### Función renal

Se han observado aumentos en los niveles de creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre. Hubo casos de insuficiencia renal aguda. Generalmente estos eventos se han atribuido a complicaciones de infecciones a la deshidratación relacionada con las náuseas, vómitos o diarrea. También se han notificado casos raros de disfunción renal, debida al síndrome de lisis tumoral.

#### Radioterapia

Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal, tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de irinotecán. Los médicos deben tener precaución al tratar a pacientes que hayan recibido irradiación extensa previa (p. ej. > 25% de la médula ósea irradiada y 6 semanas antes del inicio del tratamiento con irinotecán). Para esta población se pueden aplicar un ajuste de la dosis.

#### Trastornos cardíacos

Se han observado eventos isquémicos miocárdicos después del tratamiento con irinotecán, predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca o quimioterapia citotóxica previa.

En consecuencia, los pacientes con factores de riesgo conocidos deben ser estrechamente monitorizados y se deben tomar medidas para tratar de minimizar los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

#### Trastornos vasculares

Irinotecán se ha asociado en raras ocasiones con eventos tromboembólicos (embolia pulmonar, trombosis venosa y tromboembolismo arterial) en pacientes con múltiples factores de riesgo, además de neoplasias subyacentes.

#### Otros

Se han dado casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia respiratoria en pacientes que han sufrido episodios de deshidratación asociada a la diarrea o los vómitos o a la sepsis. Las mujeres en edad fértil y los hombres tienen que usar anticonceptivos eficaces durante y hasta 1 mes y 3 meses después del tratamiento, respectivamente.

Deben tomarse medidas anticonceptivas durante la administración del tratamiento y durante un mínimo de tres meses después del mismo.

La administración simultánea de irinotecán con un potente inhibidor de la CYP3A4 (p. ej. rimfapicína, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, apalutamida) puede alterar el metabolismo de irinotecán y, por lo tanto, debe evitarse.

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario. Antes de recibir este medicamento, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de IHF.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

**Usos concomitantes contraindicados**

- Hipérico (Hierba de San Juan):** Reducción en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo del irinotecán, el SN-38. En consecuencia, el hipérico no debe ser administrado con irinotecán.
- Vacunas de virus atenuados (por ejemplo, vacuna antiamarilla):** Riesgo de enfermedad sistémica y potencialmente mortal. El uso concomitante está contraindicado durante el tratamiento con irinotecán y durante los siguientes 6 meses tras la finalización de la quimioterapia. Las vacunas de microorganismos muertos o inactivadas pueden administrarse; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede verse reducida.

#### Usos concomitantes no recomendados

La administración concomitante de irinotecán con inhibidores o inductores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede alterar el metabolismo del irinotecán y debe evitarse.

**Medicamentos, que son fuertes inductores de CYP3A4 y/o UGT1A1** (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o apalutamida):

Riesgo de menor exposición al irinotecán, el SN-38 y el glucurónido del SN-38 y reducción de los efectos farmacodinámicos. Se ha demostrado que la administración concomitante de medicamentos anticonvulsivos inductores de la CYP3A4 provoca una reducción a la exposición de irinotecán, el SN-38 y el glucurónido del SN-38 y reducción de los efectos farmacodinámicos.

Los efectos de dichos medicamentos anticonvulsivos se reflejaron en una reducción del AUC del SN-38 y del SN-38G en un 50% o más. Además de la inducción de las enzimas CYP3A4, la intensificación de la glucuronidación y de la excreción biliar pueden desempeñar un papel importante en la reducción de la exposición al irinotecán y a sus metabolitos. Adicionalmente con fenitoína: Riesgo de exacerbación de las convulsiones por medicamentos citotóxicos debido a la reducción de la absorción digestiva de fenitoína.

**Inhibidores fuertes del CYP3A4:** (pej. Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, eritromicina, telitromicina).

**Inhibidores de UGT1A1:** (pej: atazanavir, ketoconazol, regorafenib)

Riesgo de incrementar la exposición sistémica a SN-38, el metabolito activo de irinotecán. Los médicos deben tener esto en cuenta si la combinación es inevitable.

**Otros inhibidores del CYP3A4:** (pej. Crizotinib, idelalisib)

Riesgo de incrementar la toxicidad a irinotecán, debido a una disminución del metabolismo del irinotecán por crizotinib o idelalisib.

#### Precauciones de uso

**Antagonistas de la Vitamina K:** Riesgo incrementado de hemorragia y de episodios trombóticos en enfermedades tumorales. Si los antagonistas de la vitamina K están indicados, es preciso aumentar la frecuencia de la supervisión del índice internacional normalizado (INR, International Normalised Ratio).

**Usos concomitantes a tener en cuenta:**

- Inmunosupresores:** (p.ej. ciclosporina, tacrolimus): inmunosupresión excesiva con riesgo de proliferación linfocitaria.
- Bloqueantes neuromusculares.** No se puede descartar la interacción entre irinotecán y los bloqueantes neuromusculares. Ya que irinotecán presenta actividad anticolinesterasa, los medicamentos con este tipo de actividad pueden prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y el bloqueo neuromuscular de los fármacos no despolarizantes pueden verse antagonizados.

#### Otras combinaciones

**5-fluorouracilo/ácido folínico:** La coadministración de 5-fluorouracilo/ácido folínico en una pauta combinada no altera la farmacocinética del irinotecán.

**Bevacizumab:** no hay evidencia de un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecán y su metabolito activo SN-38. Sin embargo, esto no excluye ningún aumento de toxicidades debido a sus propiedades farmacológicas.

**Cetuximab:** no hay evidencia de que el perfil de seguridad de irinotecán esté influenciado por cetuximab o viceversa. Agentes antineoplásicos (incluida la flucitósina como profármaco del 5-fluorouracilo). Las reacciones adversas de irinotecán, como la mielosupresión, pueden verse agravadas por otros agentes antineoplásicos con un perfil similar de reacciones adversas.

#### FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

**Mujeres en edad fértil/Contracepción en hombre y mujeres**

Los hombres y las mujeres en edad fértil pueden utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 1 y 3 meses posteriores al mismo, respectivamente.

#### Embarazo

No existen datos sobre el uso del irinotecán en mujeres embarazadas.

No se debe utilizar irinotecán durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

#### Lactancia

Se desconoce si irinotecán se excreta en la leche materna. Por consiguiente, debido a las posibles reacciones adversas en lactantes, debería suspenderse la lactancia durante el período de tratamiento con irinotecán.

#### Fertilidad

No hay datos del efecto de irinotecán sobre la fertilidad en humanos.

#### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Irinotecán tiene una influencia moderada en la capacidad para conducir y usar maquinaria. Debe avisarse a los pacientes de la posibilidad de que se presenten mareos o alteraciones visuales que pueden tener lugar 24 horas después de la administración de irinotecán, y es necesario recomendarles que no conduzcan ni manejen ningún tipo de maquinaria si se presentan estos síntomas.

#### REACCIONES ADVERSAS

Se recolectaron y analizaron exhaustivamente los datos de reacciones adversas realizados en cáncer colorrectal metastásico; las frecuencias se presentan a continuación. Se espera que las reacciones adversas para otras indicaciones sean similares a los observados para la terapia del cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas limitantes de dosis más frecuentes de irinotecán (≥1 / 10), fueron diarrea tardía (que se producen 24 horas después de la administración) y trastornos hematológicos como neutropenia, anemia y trombocitopenia.

La neutropenia es un efecto tóxico limitante de la dosis. La neutropenia fue reversible y no acumulativa; la mediana de días hasta el nadir fue de 8 días ya sea en monoterapia o en terapia combinada. Muy frecuentemente se observó síndrome colinérgico agudo grave transitorio. Los principales síntomas se definieron como diarrea temprana y otros síntomas tales como dolor abdominal, sudoración, meiosis y aumento de la salivación que se producen durante o en las primeras 24 horas después de la perfusión de irinotecán. Estos síntomas desaparecen después de la administración de atropina.

#### MONOTERAPIA

Se han notificado las siguientes reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de irinotecán en pacientes con la dosis recomendada de 350 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), fre-

cuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), y muy raras (<1/10.000).

<b>Reacciones adversas notificadas con irinotecán en monoterapia (350 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas)</b>		
<b>Sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>	<b>Término preferido</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuente	Infección
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuente	Neutropenia
	Muy frecuente	Anemia
	Frecuente	Trombocitopenia
	Frecuente	Neutropenia febril
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy frecuente	Disminución del apetito
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuente	Síndrome colinérgico
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente	Diarrea
	Muy frecuente	Vómitos
	Muy frecuente	Náuseas
	Muy frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Estreñimiento
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuente	Alopecia (reversible)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuente	Inflación de las mucosas
	Muy frecuente	Pirexia
	Muy frecuente	Astenia
<b>Exploraciones complementarias</b>	Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre
	Frecuente	Aumento de las transaminasas (ALT y AST)
	Frecuente	Aumento de la bilirrubina plasmática
	Frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas (monoterapia)

**Se observó:**

- diarrea grave, siendo la mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas el día 5 después de la perfusión de irinotecán;
- náuseas y vómitos;
- estreñimiento;
- neutropenia;
- neutropenia febril;
- Infección;
- anemia;
- trombocitopenia (<100.000 células / mm3);
- síndrome colinérgico agudo
- astenia, aunque no se ha establecido claramente una relación causal con irinotecán;
- pirexia.

#### Pruebas de laboratorio

Se observaron aumentos de leves a moderados y transitorios en los niveles séricos de transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina, en ausencia de metástasis hepática progresiva. Se han observado elevaciones de leves a moderadas y transitorios de los niveles séricos de creatinina.

#### TERAPIA COMBINADA

Las reacciones adversas que se detallan en esta sección se refieren al irinotecán.

No hay evidencia de que el perfil de seguridad de irinotecán está influenciado por cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales notificadas fueron las esperadas con cetuximab (como dermatitis acneiforme). Para más información sobre las reacciones adversas de irinotecán en combinación con cetuximab, ver también la respectiva ficha técnica. Las reacciones adversas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán, además de los observados con capecitabina en monoterapia u observadas con mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia incluyen: *reacciones adversas muy frecuentes de todos los grados: trombosis / embolia; reacciones adversas frecuentes de todos los grados:* hipersensibilidad, isquemia / infarto de miocardio; reacciones adversas frecuentes de Grado 3 y 4: neutropenia febril. Para la información completa sobre las reacciones adversas de capecitabina, consultar la ficha técnica de capecitabina.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán y bevacizumab, además de los observados en la monoterapia con capecitabina u observados con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia incluyen: *reacciones adversas frecuentes de Grado 3 y 4:* neutropenia, trombosis / embolia, hipertensión e isquemia /infarto de miocardio. Para obtener información completa sobre las reacciones adversas de capecitabina y bevacizumab, consulte las correspondientes fichas técnicas de capecitabina y bevacizumab.

Hipertensión de Grado 3 fue el principal riesgo significativo implicado con la adición de bevacizumab al bolo de irinotecán / 5-FU / FA. Además, se produjo un ligero aumento de reacciones adversas de quimioterapia de Grado 3/4 de diarrea y leucopenia con este régimen en comparación con los pacientes que recibieron un bolo de Irinotecán / 5-FU / FA solo. Para más información sobre las reacciones adversas en combinación con bevacizumab, consultar la ficha técnica de bevacizumab. Según referencias publicadas de irinotecán en combinación con 5-FU y FA para el cáncer colorrectal metastásico se observó muy frecuentemente NCI de grado 3 ó 4 posible o probablemente relacionado con eventos adversos en la sangre y trastornos del sistema linfático, trastornos gastrointestinales y de la piel y del tejido subcutáneo.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de irinotecán en pacientes tratados con irinotecán en terapia combinada con 5-FU / FA cada 2 semanas a la dosis recomendada de 180 mg / m<sup>2</sup>.

<b>Reacciones adversas notificadas con irinotecán en terapia combinada (180 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas)</b>		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>	<b>Término preferido</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuente	Infección
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuente	Trombocitopenia
	Muy frecuente	Neutropenia
	Muy frecuente	Anemia
	Frecuente	Neutropenia febril
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy frecuente	Disminución del apetito
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuente	Síndrome colinérgico
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente	Diarrea
	Muy frecuente	Vómitos
	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Estreñimiento
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuente	Alopecia (reversible)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas
	Muy frecuente	Astenia
	Frecuente	Pirexia
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Aumento de las transaminasas (ALT y AST)
	Muy frecuente	Aumento de la bilirrubina plasmática
	Muy frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas (terapia combinada)

**Se observó:**

- diarrea intensa
- náuseas y vómitos graves;
- estreñimiento, relacionado con irinotecán y / o loperamida;
- neutropenia;
- neutropenia febril
- infección;
- anemia;
- trombocitopenia;
- síndrome colinérgico agudo transitorio grave;
- astenia;
- pirexia.

#### Pruebas de laboratorio

Se observaron niveles séricos transitorios (Grados 1 y 2) de SGPT, SGOT, fosfatasa alcalina o bilirrubina. Se notificaron aumentos de amilasa y/o lipasa muy raramente. Se han notificado casos raros de hipopotasemia e hiponatremia en su mayoría relacionados con diarrea y vómitos.

#### OTRAS REACCIONES ADVERSAS CON RÉGIMEN SEMANAL PARA IRINOTECÁN

Según referencias publicadas con irinotecán se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales relacionadas con el fármaco: dolor, sepsis, trastornos anorrectales, infección gastrointestinal por candida, hipomagnesemia, erupción cutánea, manifestaciones en la piel, trastornos de la marcha, confusión, dolor de cabeza, síncope, enrojecimiento, bradicardia, infección del tracto urinario, dolor de pecho, aumento de la gamma-glutamilttransferasa , extravasación, y síndrome de lisis tumoral, trastornos cardiovasculares (angina de pecho, parada cardíaca, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, trastorno vascular periférico, trastorno vascular), y eventos tromboembólicos (trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolia periférica, embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis y muerte súbita).

#### VIGILANCIA POST-AUTORIZACIÓN

Las frecuencias de la experiencia post comercialización no son conocidas.

Sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Término preferido
Infecciones e infestaciones	<ul style="list-style-type: none"><li>Colitis pseudomembranosa uno de los cuales se ha documentado bacteriológicamente (Clostridium difficile)</li> <li>Sepsis</li> <li>Infecciones fúngicas</li> <li>Infecciones virales</li></ul>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<ul style="list-style-type: none"><li>Trombocitopenia con anticuerpos de plaquetas</li></ul>
Trastornos del sistema inmunológico	<ul style="list-style-type: none"><li>Hipersensibilidad</li> <li>Reacción anafiláctica</li></ul>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<ul style="list-style-type: none"><li>Deshidratación (debido a diarrea y vómitos)</li> <li>Hipovolemia</li></ul>
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"><li>Trastornos del habla generalmente transitorios, en algunos casos, el evento se atribuyó al síndrome colinérgico observado durante o poco después de la perfusión de irinotecán</li> <li>Parestesia</li> <li>Contracciones musculares involuntarias</li> <li>Hipertensión (durante o después de la perfusión)</li> <li>Fallo cardiocirculatorio <sup>1</sup></li></ul>
Trastornos Vasculares	<ul style="list-style-type: none"><li>Hipotensión <sup>†</sup></li></ul>
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	<ul style="list-style-type: none"><li>Enfermedad pulmonar intersticial con infiltraciones pulmonares es poco frecuente durante el tratamiento con irinotecán; Se han notificados efectos tempranos tales como disnea.</li> <li>Disnea</li> <li>Hipo</li></ul>
Trastornos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"><li>Obstrucción intestinal</li> <li>Ileo: se han notificado casos de íleo no precedidos de colitis</li> <li>Megacolon</li> <li>Hemorragia gastrointestinal</li> <li>Colitis; En algunos casos, la colitis se complicó con ulceración, hemorragias, íleo o infección.</li> <li>Tiflitis</li> <li>Colitis isquémica</li> <li>Colitis ulcerosa</li> <li>Incremento sintomático o asintomático de las enzimas pancreáticas</li> <li>Perforación intestinal</li></ul>
Trastornos hepatobiliares	<ul style="list-style-type: none"><li>Esteatohepatitis</li> <li>Esteatosis hepática</li></ul>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none"><li>Reacciones en la piel</li></ul>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	<ul style="list-style-type: none"><li>Calambres</li></ul>
Trastornos renales y urinarios	<ul style="list-style-type: none"><li>Deterioro de la función renal e insuficiencia renal aguda generalmente en pacientes que se infectan y/o tienen depleción de volumen por toxicidades gastrointestinales graves <sup>‡</sup></li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>Insuficiencia renal <sup>‡</sup></li></ul>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<ul style="list-style-type: none"><li>Reacciones en el lugar de la perfusión</li></ul>