



Itoxaril® 100

Irinotecan Clorhidrato

Trihidrato 100,0 mg/5,0 ml

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

ADVERTENCIAS

Itoxaril® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) debe ser administrado sólo bajo la supervisión de un profesional médico que tenga experiencia en el uso de agentes quimioterápicos 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 Irinotecán 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 al poco tiempo luego de la infusión de Itoxaril® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) durante venir acompañada por síntomas colinérgicos como rinitis, aumento de salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, aumento de la peristalsis intestinal responsable de los cólicos abdominales. Con la administración de Atropina puede observarse una mejoría. Transcurridas más de 24 horas luego de la administración de Clorhidrato de Irinotecán, puede ocurrir diarrea tardía, la cual puede ser prolongada y puede conducir a deshidratación y desequilibrio de electrolitos, o incluso sepsis 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 con diarrea deberán recibir líquido para lograr la recuperación de los electrolitos perdidos o terapia con antibióticos si desarrollan ileo, fiebre o una neutropenia severa. En caso de producirse una diarrea severa, debería interrumpirse la administración de Irinotecán.

Pueden observarse casos de mielosupresión.

FORMULA CUALCUANTITATIVA

ITOXARIL® (40,0 mg/2,0 ml)

ITOXARIL® 100 (100,0 mg/5,0 ml)

Cada ml de solución contiene:

Clorhidrato de Irinotecán Trihidrato.....20,0 mg

Sorbitol.....45,0 mg

Ácido Láctico.....0,9 mg

Agua para inyección c.s.p.....1,0 ml

CODIGO ATC

L01XX19

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico, Citostático inhibidor de la topoisomerasa I

INDICACIONES

En combinación con 5-Fluorouracilo y Leucovorina, Itoxaril® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) está indicado para el tratamiento de 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-Fluorouracilo.

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

El Irinotecán 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 Irinotecán, 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 Irinotecán 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 Irinotecán o el SN-38. Las células no pueden reparar eficientemente las roturas de la cadena doble. El Irinotecán sirve como un precursor, soluble en agua, del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 se forma a partir de Irinotecán, por un clivaje mediado por la carboxilesterasa, del enlace carbamateo existente entre la porción de Camptotecina y la cadena lateral de Dipiperidina. El SN-38 es aproximadamente 1000 veces tan potente como Irinotecán, 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 Irinotecán varía de 2 a 2000 veces. No obstante, el AUC de Irinotecán SN-38 es de 2% frente 8% de Irinotecán y su unión a proteínas plasmáticas del 95% frente al 50% del Irinotecán. Aún se desconoce cuál es la contribución precisa de SN-38 a la actividad del Irinotecán. Tanto Irinotecán como 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 Irinotecán, actividad antitumoral en los ratones que padecían cáncer y en xenoinjertos de diversos tipos histológicos.

Farmacocinética

Después de la infusión intravenosa de Irinotecán en humanos, las concentraciones plasmáticas del mismo declinan de una manera multipotencial, con una vida media de eliminación de alrededor de 6 a 12 horas. La vida media de eliminación correspondiente al metabolito SN-38 es de alrededor de 10 a 20 horas. Las vidas medias de eliminación de las formas lactona (activa) de Irinotecán y SN-38 han resultado ser similares a aquellas correspondientes a Irinotecán y SN-38 totales debido a que las formas lactona e hidroxidado se encuentran en equilibrio. Supulado el rango de dosis de 50 a 350 mg/m², el AUC de Irinotecán aumentó en forma lineal con la dosis administrada; el AUC de SN-38 aumenta, aunque en forma menos proporcional a la dosis administrada. Por lo general, se observan las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 dentro del lapso de una hora y una vez finalizada una infusión de 90 minutos de Irinotecán. Los parámetros farmacocinéticos de Irinotecán y SN-38 luego de una infusión de 90 minutos de Irinotecán de 125 y 340 mg/m² fueron determinados en dos estudios clínicos donde participaron pacientes con tumores sólidos.

	Irinotecán				SN-38			
Dosis (mg/m ²)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	Vd (L/m ²)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	
125	1,660	10,200	5,8 ^a	110	13,3	26,3	229	10,4
(N=64)	±797	±3,270	±0,7	±48,5	±6,01	±11,9	±108	±3,1
340	3,392	20,604	11,7	234	13,9	56,0	474	21,0
(N=6)	±874	±6,027	±1,0	±69,6	±4,0	±28,2	±245	±4,3

El Irinotecán exhibe una moderada unión a proteínas plasmáticas (de 30-68%).

El SN-38 está más unido a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 95%). La albúmina es la proteína plasmática a la cual se unen con mayor frecuencia el Irinotecán y el SN-38.

Metabolismo y excreción: La conversión metabólica de Irinotecán al metabolito activo SN-38 es mediada por enzimas carboxilesterasas y fundamentalmente tiene lugar en el hígado. *In vitro*, tanto el Irinotecán como el SN-38 y el metabolito APC no inhiben a las isoenzimas del Citocromo P450. El SN-38 posteriormente experimenta la conjugación para formar un metabolito glucuronído. El metabolito glucuronído de SN-38 presentaba 1/50 a 1/100 la actividad de SN-38 en los ensayos de citotoxicidad haciendo uso de dos líneas celulares *in vitro*.

La excreción urinaria de Irinotecán es del 11% al 20% del SN-38, <1%, y del metabolito glucuronído de SN-38, 3%. La excreción biliar y urinaria acumulativa de Irinotecán y sus metabolitos (SN-38 y el glucuronído de SN-38), durante el término de 48 horas con posterioridad a la administración de Irinotecán[®] , en dos pacientes, presentaron entre el 25% (100 mg/m²) y el 50% (300 mg/m²) aproximadamente.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: en un estudio donde participaron 162 pacientes se observaron diferencias entre pacientes ≥ 65 años de edad y pacientes < 65 años de edad. Aunque la curva AUC₀₋₂₄ y por el SN-38 en pacientes ≥ 65 años de edad fue 11% mayor que los menores de 65 años, la diferencia no es estadísticamente significativa. No se recomienda un ajuste de dosis.

Pacientes pediátricos: Los parámetros farmacocinéticos de Irinotecán y SN-38 fueron determinados en 2 estudios con pacientes pediátricos con tumores de Irinotecán con una dosis de 50 mg/m² en una infusión de 60 minutos y de 125 mg/m² en una infusión de 90 minutos. El clearance medio de Irinotecán fue 17,3 ± 6,7 L/h/m² para la dosis de 50 mg/m² y 16,2 ± 4,6 L/h/m² para la dosis de 125 mg/m², dichos resultados son comparables con los obtenidos en adultos. El AUC de SN-38 fue similar para adultos y niños. Se observó una mínima acumulación de Irinotecán y SN-38 en pacientes pediátricos que recibieron regímenes de dosis diaria (todos los días por 5 días cada 3 semanas o todos los días por 2 semanas cada 3 semanas)

Sexo: La farmacocinética de Irinotecán no parece verse influenciada por el sexo del paciente.

Raza: No se ha evaluado la influencia de la raza sobre la farmacocinética de Irinotecán.

Insuficiencia hepática: El clearance de Irinotecán se ve disminuido en pacientes con insuficiencia hepática mientras que la exposición al metabolito activo SN-38 se ve incrementada en comparación con pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro hepático el cual puede medirse por el aumento de las concentraciones plasmática de bilirrubina total y transaminasas. No obstante, la tolerabilidad al Irinotecán de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina > 2 mg/dl) no ha sido suficientemente evaluada y no se recomiendan ajustes de dosis.

Insuficiencia renal: No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Irinotecán. No obstante, deberá tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de Irinotecán en pacientes en diálisis.

Posologia y método de administración

Existen dos regímenes de dosificación por los cuales puede optarse a la hora de administrar Itoxaril® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato), uno es semanal y el otro es cada 3 semanas.

En ambos regímenes, las dosis deben ser administradas como una infusión intravenosa durante más de 90 minutos. Los regímenes se muestran en la siguiente tabla:

	125 mg/m ² IV por 90 min, días 1, 8, 15 y 22, seguido de un descanso de 2 semanas.		
Una vez por semana ⁽¹⁾	Dosis inicial y niveles de modificación de dosis (mg/m²)		
	Dosis inicial	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis -2
	125	100	75
Una vez cada 3 semanas ⁽²⁾	350 mg/m ² IV por 90 min, una vez cada 3 semanas		
	Dosis inicial y niveles de modificación de dosis (mg/m²)		
	Dosis inicial	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis -2
	350	300	250

⁽¹⁾ Las dosis posteriores deben ser ajustadas hasta alcanzar una dosis elevada de hasta 150 mg/m², o hasta alcanzar una dosis tan reducida de 50 mg/m², en decrementos de 25 a 50 mg/m² dependiendo de la tolerancia al tratamiento que ofrece cada paciente en particular.

⁽²⁾ Las dosis posteriores podrán ser ajustadas hasta alcanzar una dosis mínima de 200 mg/m² en decrementos de 50 mg/m² dependiendo 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 toxaril® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) indefinidamente en aquellos pacientes que alcanzan una respuesta beneficiosa. Una reducción de la dosis inicial en un nivel puede ser considerada para paciente con alguna de las siguientes condiciones: radioterapia abdominal/pélvica previa, incremento de los niveles de bilirrubina. El dosaje para pacientes con niveles de bilirrubina > 2 mg/dl no puede recomendarse debido a que la información que se posee es insuficiente. Se recomienda la administración de agentes antieméticos. Deberá considerarse en pacientes que experimentan síntomas colinérgicos, la administración profiláctica o terapéutica de atropina.

Modificación de la dosis

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.

Tales observaciones se basan en toxicidades comúnmente observadas con la administración de Irinotecán. La terapia con Itoxaril® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) 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 Irinotecán debe ser disminuida en 25 mg/m², 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/mm³ y el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta alcanzar ≥ 100.000/mm³ y hasta que se haya alcanzado 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 Irinotecán.

Toxicidad (Grado según el NCJ) ^a (Valor)	Durante un ciclo de terapia		
	Semanal	Semanal	Una vez /3 semanas
No hay toxicidad	Se mantiene el nivel de la dosis	↑ 25 mg/m ² hasta una dosis máxima de 150 mg/m ²	Se mantiene el nivel de la dosis
Neutropenia			
1 (1500 a 1999/mm3)	Se mantiene el nivel de la dosis	Se mantiene el nivel de la dosis	Se mantiene el nivel de la dosis
2 (1000 a 1499/mm3)	↓ 25 mg/m ²	Se mantiene el nivel de la dosis	Se mantiene el nivel de la dosis
3 (500 a 999/mm3)	Omitir la dosis hasta obtener un grado ≤ 2, luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (<500/mm3)	Omitir la dosis hasta obtener un grado ≤ 2, luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Fiebre neutropénica	Omitir la dosis hasta que resuelva, luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
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 NCJ ^b y son las mismas que las modificaciones recomendadas arriba para tratar la neutropenia.		
Diarrea			
1 (2-3 heces/d**)	Mantener el nivel de dosis	Se mantiene el nivel de la dosis	Se mantiene el nivel de la dosis
2 (4-6 heces/d**)	↓ 25 mg/m ²	Se mantiene el nivel de la dosis	Se mantiene el nivel de la dosis
3 (7-9 heces/d**)	Omitir la dosis hasta obtener un grado ≤ 2, luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (≥10 heces/d**)	Omitir la dosis hasta obtener un grado ≤ 2, luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades no hematológicas			
1	Se mantiene el nivel de la dosis	Se mantiene el nivel de la dosis	Se mantiene el nivel de la dosis
2	↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
3	Omitir la dosis hasta obtener un grado ≤ 2, luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4	Omitir la dosis hasta obtener un grado ≤ 2, luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²

^a Criterios comunes de toxicidad adoptados por el Instituto Nacional del Cáncer (NCJ)
^b 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® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) inyectable. Se recomienda el uso de guantes. Si una solución de Itoxaril® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) entra en contacto con la piel, lave la zona afectada de inmediato con abundante agua y jabón. Si Itoxaril® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) entra en contacto con las membranas mucosas, lave y enjuague la zona con mucha agua.

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

Itoxaril® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) inyectable debe ser diluido antes de la infusión. Itoxaril® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) deberá diluirse con una solución de Dextrosa 5% USP (preferiblemente) o con una solución de Cloruro de Sodio 0,9% USP hasta llegar a un rango de concentración final de 0,12 a 2,8 mg/ml.

En la mayoría de las investigaciones clínicas, Irinotecán fue administrado en 250 a 500 ml de solución de Dextrosa 5% USP. Desde el punto de vista fisicoquímico, la solución es estable a temperatura de aproximadamente 25°C transcurridas hasta 24 horas luego de su dilución y bajo la luz fluorescente.

Aquellas soluciones diluidas con una solución de Dextrosa 5% USP almacenadas a temperatura de refrigeración (2-8°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 solución de Cloruro de Sodio al 0,9% USP debido a la baja y esporádica incidencia de partículas visibles. La congelación de Itoxaril® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) así como de las mezclas de Itoxaril® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) 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 usar la dilución realizada con solución de Dextrosa 5% USP dentro de las 24 horas si está en refrigeración (2-8°C).

En el caso de las diluciones preparadas con solución de Dextrosa 5% USP o solución Cloruro de Sodio 0,9% USP, deberán usarse dentro de las 6 horas si se las deja a temperatura ambiente entre 15-30°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

Itoxaril® (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) 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 solución de Irinotecán no debe emplearse en combinación con el régimen de administración durante 4 a 5 días consecutivos cada cuatro semanas de 5-FU/LV por los informes de mayor toxicidad, incluso fallecimientos por toxicidad. Irinotecán deberá ser utilizado en la forma recomendada. En pacientes que reciben Irinotecán/5-FU/LV o 5-FU/LV en estudios clínicos se observaron índices más altos de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuidad del tratamiento en el primer ciclo y muerte temprana, en pacientes con una condición física grado 2 que en pacientes con una condición física grado 0 o 1.

Diarrea

Irinotecán puede inducir formas iniciales o tardías de diarrea que se producirán por diferentes mecanismos. La diarrea inicial (que se produce durante o pocas horas después de la infusión de Irinotecán) es del tipo colinérgico. Generalmente es pasajera y sólo de manera infrecuente es severa. Puede estar acompañada por síntomas colinérgicos como rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor e hiperperistáltismo intestinal capaz de causar calambres abdominales. La sintomatología típica de diarrea de tipo colinérgico, usualmente es autolimitada. La diarrea tardía (que por lo general se produce posteriormente a las 24 horas de administrado Irinotecán) 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 Irinotecán debe demorarse en los pacientes hasta que recuperen la función intestinal previa al tratamiento y permanezcan al menos 24 horas sin necesitar medicación antiemética. Si se produce diarrea tardía de grado 2, 3 o 4 deberán disminuirse las dosis posteriores de Irinotecán durante el mismo ciclo de tratamiento.

Neutropenia

Se Irinotecán casos de muerte producida por septicemia como consecuencia de neutropenia grave, en pacientes tratados con Irinotecán. Las complicaciones neutropénicas deben ser rápidamente controladas con antibióticos.

La terapia con Irinotecán debe interrumpirse temporarilyamente si durante un ciclo de tratamiento se produce fiebre neutropénica o si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1000/mm³.

Una vez que el paciente vuelve su recuento de neutrófilos (≥ 1000/mm³), las dosis posteriores de Irinotecán 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 una 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 íleo deben recibir tratamiento antibiótico de inmediato.

Deterioro de la función renal/Insuficiencia renal

Se han identificado 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 diarreas graves.

Tromboembolismo

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

Toxicidad pulmonar

Se han reportado eventos asociados a Enfermedad Pulmonar Intersticial incluyendo fatalidades en pacientes que reciben Irinotecán (en combinación o en monoterapia) para el tratamiento del cáncer colorrectal y otros tumores sólidos metastásicos. Se han reportado síntomas como la disnea, tos y fiebre debiéndose interrumpir la terapia con Irinotecán y otros fármacos quimioterapéuticos prescritos hasta una evaluación diagnóstica.

En caso de diagnosticarse Enfermedad Pulmonar Intersticial, deberá interrumpirse la administración de Irinotecán y otros fármacos quimioterapéuticos y emplearse un tratamiento apropiado.

Embarazo. Categoría D

Irinotecán puede causar daño fetal cuando se lo administra a una embarazada. La radiactividad relacionada con el ¹⁴C-Irinotecán atraviesa la placenta de las ratas después de la administración intravenosa de 10 mg/kg (que en diferentes estudios produjo valores de C_{max} y AUC de Irinotecán 3 y 0,5 veces, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes que recibieron 125 mg/m²).

La administración de 6 mg/kg/día de Irinotecán intravenoso en ratas (que en estudios diferentes produjo valores de C_{max} y AUC de Irinotecán de aproximadamente 2 y 0,2 veces, respectivamente, de los correspondientes valores en pacientes que recibieron 125 mg/m²) y en conejos (aproximadamente la mitad de la dosis humana semanal recomendada en base a mg/m²) durante el período de organogénesis, resultó ser embriotóxica a juzgar por el mayor número de pérdida post-implantación y el menor número de fetos vivos. Irinotecán resultó ser teratogénico en las ratas en dosis superiores a 1,2 mg/kg/día (que en estudios diferentes produjeron valores de C_{max} y AUC de Irinotecán de aproximadamente 2/3 y 1/40, respectivamente, de los correspondientes valores en pacientes que recibieron 125 mg/m²) y en conejos con dosis de 6 mg/kg/día (aproximadamente la mitad de la dosis humana semanal recomendada en base a mg/m²). Los efectos teratogénicos incluyeron diversas anomalías externas, viscerales y óseas. El Irinotecán 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 Irinotecán 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 edad fértil deben ser advertidas sobre la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento con Irinotecán.

- Las mujeres en edad fértil no deben iniciar el tratamiento con Irinotecán hasta que se descarte el embarazo.
- Las mujeres deben someterse a pruebas de embarazo antes, durante y un mes después de la última dosis de Irinotecán.
- Se debe evitar el embarazo si alguno de los miembros de la pareja está recibiendo Irinotecán.
- Debido al potencial de genotoxicidad, se recomienda a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses después de la última dosis de Irinotecán.
- Debido al potencial de genotoxicidad, se recomienda a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de Irinotecán.

PRECAUCIONES

Generales

Cuidados en el sitio de inyección intravenosa: Irinotecán se administra por infusión intravenosa. Se deberá tomar las precauciones necesarias para evitar la extravasación. 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: Irinotecán 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, bloqu coastes 5-HT₃ (por ejemplo, Ondansetrón o Granisetron®). Los agentes antieméticos deben ser dados el día del tratamiento comenzando por lo menos

riesgo aumenta en individuos que ya están inmunosuprimidos por la enfermedad subyacente. Use vacunas inactivadas cuando sea necesario. (E): poliomielitis

- Fenitoína: Riesgo de exacerbación de convulsiones, como resultado de la reducción de la absorción digestiva de fenitoína por la droga citotóxica o riesgo de aumento de toxicidad debido al aumento del metabolismo hepático por la fenitoína.

Uso concomitante para considerar

Ciclosporina, Tacrolimus: Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación. No se observó evidencia de que el perfil de seguridad de Irinotecán esté influenciado por Cetuximab o viceversa. En un estudio publicado, las concentraciones de Irinotecán fueron similares en los pacientes que recibieron en bolo (125 mg/m² de Irinotecán, 500 mg/m² de 5-FU, y 20 mg/m² de Leucovorina, administrados en ciclos repetidos de 6 semanas, que consistió en un tratamiento semanal por 4 semanas, luego de un descanso de 2 semanas), sólo y en combinación con Bevacizumab. Se analizaron las concentraciones plasmáticas de SN-38, el metabolito activo de Irinotecán, en un subgrupo de pacientes (aproximadamente 30 por grupo de tratamiento).

Las concentraciones de SN-38 fueron, en promedio, 33% mayor en pacientes que recibieron Irinotecán /5FU/FA en bolo en combinación con Bevacizumab, en comparación con Irinotecán /5FU/FA en bolo sólo. Debido a la alta variabilidad interpaciente y el reducido número de muestra, no se sabe con certeza si el aumento observado en los niveles de SN-38 se debió al Bevacizumab. Se observó un pequeño aumento en los eventos adversos grado 3/4 (diarrea y leucopenia) en el grupo que recibió Bevacizumab. Se reportaron más reducciones de dosis de Irinotecán en pacientes que recibieron Irinotecán /5FU/FA junto con Bevacizumab.

Los pacientes que desarrollen un cuadro grave de diarrea, leucopenia, o neutropenia con la combinación de Bevacizumab e Irinotecán deben tener la dosis de Irinotecán modificada como se especifica en "Posología y método de administración".

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias

Se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de mareos o trastornos visuales que pueden observarse dentro de las 24 horas después de la administración de Irinotecán y deben saber que no pueden conducir u operar maquinarias si se observan estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Terapia combinada como tratamiento de primera línea

En estudios publicados un total de 955 pacientes con carcinoma metastásico colorectal recibieron los regimenes recomendados de Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, 5-FU/LV sólo, o Irinotecán sólo. En dos estudios de fase III, 370 pacientes recibieron Irinotecán/5-FU/LV, 362 pacientes recibieron 5-FU/LV y 223 pacientes recibieron Irinotecán sólo. En el estudio 1, 49 pacientes (7.3%) murieron dentro de los 30 días posteriores al tratamiento, 21 (9.3%) recibieron Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, 15 (6.8%) recibieron 5-FU/LV y 13 (5.8%) recibieron Irinotecán sólo.

Las muertes potencialmente relacionadas con el tratamiento ocurrieron en 2 (0.9%) de los pacientes que habían recibido Irinotecán 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 (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 Irinotecán sólo (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 Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, en 16 (7.3%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV y en 15 (6.7%) pacientes que habían recibido Irinotecán sólo. Se reportaron casos de discontinuidad del tratamiento como consecuencia de la presencia de eventos adversos en 17 (7.6%) pacientes que habían recibido Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, en 14 (6.4%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV, y en 26 (11.7%) pacientes que habían recibido Irinotecán sólo. En el estudio 2, 10 (3.5%) pacientes murieron dentro de los 30 días posteriores al tratamiento: 6 (4.1%) recibieron Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, y 4 (2.8%) recibieron 5-FU/LV sólo.

Se registró una muerte potencialmente relacionada con el tratamiento, que ocurrió en un paciente que había recibido Irinotecán 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 Irinotecán en combinación con 5-FU/LV y en 2 (1.4%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV sólo. Se reportaron casos de discontinuidad del tratamiento como consecuencia de la presencia de eventos adversos en 9 (6.2%) pacientes que habían recibido Irinotecán en combinación con 5-FU/LV, y en 1 (0.7%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV sólo. Los eventos adversos clínicamente más significativos entre los pacientes que recibieron una terapia basada en Irinotecán 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 Irinotecán/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.

Estudio 1: Porcentaje (%) de pacientes que experimentaron eventos adversos clínicamente relevantes en las terapias combinadas *

Eventos adversos	ESTUDIO 1					
	Irinotecán + Bolo de 5-FU/LV semanalmente por 4 semanas cada 6 semanas (N=225)		Bolo de 5-FU/LV diario durante 5 días cada 4 semanas (N=219)			
	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
GASTROINTESTINAL						
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
HEMATOLOGICOS						
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	13.0
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
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO						
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
METABOLICOS Y NUTRICIONALES						
1 Bilirrubina	87.6	7.1	92.2	8.2	83.9	7.2
DERMATOLOGICOS						
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 ^a	43.1	--	26.5	--	46.1	--
RESPIRATORIOS						
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
NEUROLOGICOS						
Mareos	23.1	1.3	16.4	0	21.1	1.8
Somnolencia	12.4	1.8	4.6	1.8	9.4	1.3
Confusión	7.1	1.8	4.1	0	2.7	0
CARDIOVASCULAR						
Vasodilatación	9.3	0.9	5.0	0	9.0	0
Hipotensión	5.8	1.3	2.3	0.5	5.8	1.7
Eventos tromboembólicos ^a	9.3	--	11.4	--	5.4	--

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

^bPérdida total del cabello = Grado 2

^cIncluyen: 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*

Eventos adversos	ESTUDIO 2			
	Irinotecán + 5-FU/LV día de infusión 1-2, cada dos semanas (N = 145)		5-FU/LV, día de infusión 1-2, cada dos semanas (N= 143)	
	Grado 1-4	Grado 3-4	Grado 1-4	Grado 3-4
Valores totales de eventos adversos	100	72.4	100	39.2
GASTROINTESTINALES				
Diarrea tardía	72.4	14.4	44.8	6.3
Grado 3	--	10.3	--	4.2
Grado 4	--	4.1	--	2.1
Síndrome colinérgico ^b	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
HEMATOLOGICOS				
Neutropenia	82.5	46.2	47.9	13.4
Grado 3	--	36.4	--	12.7
Grado 4	--	9.8	--	4.0
Leucopenia	81.3	17.4	42.0	3.5
Anemia	97.2	2.1	90.9	2.1
Fiebre neutropénica	--	2.1	90.9	2.1
Trombocitopenia	32.6	0	32.2	0
Infección neutropénica	--	2.1	--	0
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO				
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
Anorexia	35.9	7.6	33.6	3.5
METABOLICOS Y NUTRICIONALES				
1 Bilirrubina	19.1	3.5	35.9	11.6
DERMATOLOGICOS				
Síndrome de pies y manos	10.3	0.7	12.6	0.7
Signos cutáneos	17.2	0.7	20.3	0
Alopecia ^a	56.6	--	16.8	--
RESPIRATORIOS				
Disnea	9.7	1.4	4.9	0
CARDIOVASCULARES				
Hipotensión	3.4	1.4	0.7	0
Eventos tromboembólicos ^a	11.7	--	5.6	--

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

^bIncluyen: 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 Irinotecán).

^cPérdida total del cabello = Grado 2

^dIncluyen: 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, Irinotecán fue administrado a 304 pacientes con carcinoma metastásico 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%), las muertes fueron consideradas potencialmente relacionadas con el fármaco. Estos cinco pacientes experimentaron una variedad de eventos médicos, que son efectos conocidos del Irinotecán.

Uno de estos pacientes murió de sepsis neutropénica sin fiebre. La fiebre neutropénica ocurrió en otros nueve pacientes (3%); 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 Irinotecán. 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 Irinotecán, 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/m². En el 32% de los ciclos iniciados con 125 mg/m² fue necesario reducir la dosis. Las razones más comunes para la reducción de la dosis fueron la diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4.3%) suspendieron el tratamiento con Irinotecán 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 metastásico de colon o recto^a que habían recibido terapia previa.

Sistema corporal y eventos adversos	% de pacientes reportados	
	Grado 1-4 del NCI	Grados 3-4 del NCI
GASTROINTESTINALES		
Diarrea tardía ^b	88	31
7-9 deposiciones/día (grado 3)	--	(16)
> 10 deposiciones/día (grado 4)	15	(14)
Náuseas	86	17
Vómitos	87	12
Anorexia	55	6
Diarrea temprana ^c	51	8
Constipación	30	2
Flatulencia	12	0
Estomatitis	12	1
Dispepsia	10	0
HEMATOLOGICOS		
Leucopenia	63	28
Anemia	60	7
Neutropenia	54	26
500 a <1000/mm ³ (grado 3)	--	(15)
<500/mm ³ (grado 4)	--	(12)
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO		
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 ^d	14	0
Edema	10	1
Agrandamiento abdominal	10	0
METABOLICOS Y NUTRICIONALES		
Disminución del peso corporal	30	1
Deshidratación	15	4
Incremento de la fosfatasa alcalina	13	4
Incremento de la AST	10	1
DERMATOLOGICOS		
Alopecia	60	NA ^e
Sudoración	16	0
Rash cutáneo	13	1
RESPIRATORIOS		
Disnea	22	4
Tos	17	0
Rinitis	16	0

NEUROLOGICOS		
Insomnio	19	0
Mareos	15	0
CARDIOVASCULARES		
Vasodilatación (Enrojecimiento)	11	0

^aGrado de toxicidad de los eventos adversos, basado en los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (Versión 1.0)

^bOcurre > 24 horas después de la administración de Irinotecán

^cOcurre > 24 horas después de la administración de Irinotecán

^dPrincipalmente, infecciones del tracto respiratorio superior

^eNo aplicable; pérdida total del cabello = grado 2 del NCI.

Como agente único administrado cada 3 semanas

Un total de 535 pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad había progresado después de la terapia previa con 5-FU participaron en los dos estudios de fase III: 316 recibieron Irinotecán, 129 recibieron 5-FU y 90 recibieron el mejor tratamiento de soporte. Once pacientes (3.5%) tratados con Irinotecán murieron dentro de los treinta días posteriores al tratamiento. En tres de los casos (1%), 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%) 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 Irinotecán, ocurrieron en por lo menos el 60% de los pacientes que recibieron Irinotecán, en el 63% de los pacientes que recibieron el mejor tratamiento de soporte, y en el 39% de los pacientes que recibieron una terapia a base de 5-FU. El 8% de los pacientes tratados con Irinotecán 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, 1-4) entre los 316 pacientes tratados con Irinotecán fueron: diarrea, alopecia, náuseas, vómitos, síntomas colinérgicos, y neutropenia. 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 Irinotecán administrado como agente único cada 3 semanas^a

Eventos adversos	Estudio 1		Estudio 2	
	Irinotecán (N=189)	BSC ^b (N=90)	Irinotecán (N=127)	5-FU (N=129)
Total de eventos adversos de Grado 3/4	79	67	69	54
GASTROINTESTINALES				
Diarrea	22	6	22	11
Vómitos	14	8	14	5
Náuseas	14	3	1	4
Dolor abdominal	14	16	9	8
Constipación	10	8	8	6
Anorexia	5	7	6	4
Mucositis	2	1	2	5
HEMATOLOGICOS				
Leucopenia/Neutropenia	22	0	14	2
Anemia	7	6	6	3
Hemorragia	5	3	1	3
Trombocitopenia	1	0	4	2