



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-154420927-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-154420927-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ITOXARIL® - ITOXARIL 100 / IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 40,0 mg/2,0 ml – IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100,0 mg/5,0 ml; aprobada por Certificado N° 46.873.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS LKM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ITOXARIL® - ITOXARIL 100 / IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO; forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 40,0 mg/2,0 ml – IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100,0 mg/5,0 ml; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-42809651-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.873 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-154420927-APN-DGA#ANMAT

lp

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.06.11 16:57:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.11 16:57:15 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ITOXARIL

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 40,0 mg/2,0 ml

Solución inyectable

ITOXARIL 100

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO 100,0 mg/5,0 ml

Solución inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

ADVERTENCIAS

ITOXARIL 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 Irinotecan puede inducir a formas tempranas y tardías de diarrea que pueden ser mediadas por diferentes mecanismos. Ambas formas de diarrea pueden ser severas. La diarrea temprana puede ocurrir durante o al poco tiempo luego de la infusión de ITOXARIL pudiendo 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 IRINOTECAN, 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 íleo, fiebre o una neutropenia severa. En caso de producirse una diarrea severa, debería interrumpirse la administración de Irinotecan.

Pueden observarse casos de mielosupresión.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

ITOXARIL (40,0 mg/2,0 ml)

ITOXARIL 100 (100,0 mg/5,0 ml)

Cada ml de solución contiene:

Clorhidrato de Irinotecan trihidrato.....20,0 mg

Sorbitol.....45,0 mg

Acido 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 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 Irinotecan es un derivado de Camptotecina. Las camptotecinas interactúan específicamente con la enzima topoisomerasa I que alivia la tensión torsional del ADN induciendo roturas reversibles de las cadenas simples. El Irinotecan, y su metabolito activo SN-38, se unen al complejo topoisomerasa I-ADN e impiden la religadura de estas roturas reversibles de las cadenas simples. La investigación sugiere que la citotoxicidad de Irinotecan se debe al daño producido durante la síntesis del ADN sobre la doble cadena del mismo cuando las enzimas encargadas de la replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN y, ya sea, el Irinotecan o el SN-38.

Las células no pueden reparar eficientemente las roturas de la cadena doble.

El Irinotecan sirve como un precursor, soluble en agua, del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 se forma a partir de Irinotecan, por un clivaje mediado por la carboxilesterasa, del enlace carbamato existente entre la porción de Camptotecina y la cadena lateral de Dipiperidina. El SN-38 es aproximadamente 1000 veces tan potente como Irinotecan, como un inhibidor de la topoisomerasa I purificada a partir de las líneas celulares tumorales de humanos y roedores. Los ensayos de citotoxicidad *in vitro* demuestran que la potencia relativa del SN-38 a Irinotecan varía de 2 a 2000 veces. No obstante, el AUC para el SN-38 es de 2% frente 8% de Irinotecan y su unión a proteínas plasmáticas del 95%, frente al 50% del Irinotecan. Aun se desconoce cuál es la contribución precisa de SN-38 a la actividad del Irinotecan. Tanto Irinotecan como SN-38 existen en una forma de lactona activa y en una forma inactiva del anión hidroxilado. 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 hidroxilado.

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

Farmacocinética

Después de la infusión intravenosa de Irinotecan en humanos, las concentraciones plasmáticas del mismo declinan de una manera multiexponencial, 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 Irinotecan y SN-38 han resultado ser similares a aquellas correspondientes a Irinotecan y SN-38 totales debido a que las formas lactona e hidroxiácido se encuentran en equilibrio.

Superado el rango de dosis de 50 a 350 mg/m², el AUC de Irinotecan aumenta 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 una vez finalizada una infusión de 90 minutos de Irinotecan.

Los parámetros farmacocinéticos de Irinotecan y SN-38 luego de una infusión de 90 minutos de Irinotecan de 125 y 340 mg/m² fueron determinados en dos estudios clínicos donde participaron pacientes con tumores sólidos.

Dosis (mg/m)	IRINOTECAN					SN-38		
	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	V _d (L/m ²)	Cl total (L/h/m ²)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
125 (N=64)	1,660 ±797	10,200 ±3,270	5.8 ^a ±0.7	110 ±48.5	13.3 ±6.01	26.3 ±11.9	229 ±108	10.4 ±3.1
340 (N=6)	3,392 ±874	20,604 ±6,027	11.7 ±1.0	234 ±69.6	13.9 ±4.0	56.0 ±28.2	474 ±245	21.0 ±4.3

El Irinotecan 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 Irinotecan y el SN-38.

Metabolismo y excreción: La conversión metabólica de Irinotecan al metabolito activo SN-38 es mediada por enzimas carboxilesterasa y fundamentalmente tiene lugar en el hígado. *In vitro*, tanto el Irinotecan 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 glucurónico. El metabolito glucurónico 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 irinotecan es del 11% al 20%; del SN-38, <1%, y del metabolito glucurónico de SN-38, 3%. La excreción biliar y urinaria acumulativa de Irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y el glucurónico de SN-38), durante el término de 48 horas con posterioridad a la administración de Irinotecan, 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 para 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 Irinotecan y SN-38 fueron determinados en 2 estudios con pacientes pediátricos con tumores sólidos 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 Irinotecan fue 17,3 \pm 6,7 L/h/m² para la dosis de 50 mg/m² y 16,2 \pm 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 Irinotecan y SN-38 en pacientes pediátricos que recibieron regimenes 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 Irinotecan no parece verse influenciada por el sexo del paciente.

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

Insuficiencia hepática: El clearance de Irinotecan 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 Irinotecan 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 Irinotecan. No obstante, deberá tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de Irinotecan en pacientes en diálisis.

Posología y método de administración

Existen dos regímenes de dosificación por los cuales puede optarse a la hora de administrar ITOXARIL, 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:

Una vez por semana⁽¹⁾	125 mg/m ² IV por 90 min, días 1, 8, 15 y 22, seguido de un descanso de 2 semanas.		
	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 ITOXARIL indefinidamente en aquellos pacientes que alcancen 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, y el comienzo de cada ciclo de terapias posteriores.

Tales observaciones se basan en toxicidades comúnmente observadas con la administración de Irinotecan. La terapia con ITOXARIL deberá interrumpirse cuando se produce una diarrea tardía, grado 3 o 4 o cuando se observa alguna otra toxicidad intolerable.

Las modificaciones de las dosis para las toxicidades hematológicas, diferentes de aquellas vinculadas con la neutropenia (ej, leucopenia, anemia o trombocitopenia, y plaquetas) durante el transcurso de un ciclo de terapia y al comienzo de un ciclo posterior de terapia, son las mismas que las recomendadas para el tratamiento de la neutropenia.

Las modificaciones de las dosis para las toxicidades no hematológicas, diferentes de aquellas vinculadas con la diarrea (náusea, vómitos, etc) durante el transcurso de un ciclo de terapia, son las mismas que las modificaciones recomendadas para el tratamiento de la diarrea. Al iniciar un ciclo posterior de terapia, la dosis de Irinotecan debe ser disminuida en 25 mg/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 $\geq 1500/\text{mm}^3$ y el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta alcanzar $\geq 100.000/\text{mm}^3$ y hasta que se haya solucionado definitivamente la diarrea relacionada con el tratamiento. El tratamiento debe demorarse en 1 o 2 semanas para permitir la recuperación de toxicidad vinculada con el mismo. Si tras un período de demora de 1 a 2 semanas no ha habido recuperación debe considerarse la posibilidad de discontinuar la administración de irinotecan.

Toxicidad (Grado según el NCI)* (Valor)	Durante un ciclo de terapia		Al comienzo de los siguientes ciclos de terapia (y luego de la recuperación adecuada) comparada con la dosis inicial en el ciclo previo	
	Semanal		Semanal	Una vez c/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
<u>Neutropenia</u>				
1 (1500 a 1999/mm ³)	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/mm ³)	↓ 25 mg/m ²		Se mantiene el nivel de la dosis	Se mantiene el nivel de la dosis
3 (500 a 999/mm ³)	Omitir la dosis hasta obtener un grado ≤ 2, luego ↓ 25 mg/m ²		↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (<500/mm ³)	Omitir la dosis hasta obtener un grado ≤ 2, luego ↓ 50 mg/m ²		↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
<u>Fiebre neutropénica</u>	Omitir la dosis hasta que resuelva, luego ↓ 50 mg/m ²		↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
<u>Otras toxicidades hematológicas</u>	Las modificaciones de las dosis para leucopenia, trombocitopenia y anemia durante un ciclo de terapia y al inicio de los ciclos posteriores de terapia también se fundamentan en los criterios de toxicidad determinados por los criterios de toxicidad NCI* y son las mismas que las modificaciones recomendadas arriba para tratar la neutropenia.			
<u>Diarrea</u>				
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
<u>Otras toxicidades no hematológicas</u>				
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

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

** Pretratamiento

Precauciones en materia de preparación y administración del producto

Tal como sucede con cualquier otro agente anticancerígeno potencialmente tóxico, debe tenerse sumo cuidado en el manipuleo y preparado de las soluciones de infusión preparadas a partir de ITOXARIL inyectable. Se recomienda el uso de guantes. Si una solución de ITOXARIL entra en contacto con la piel, lave la zona afectada de inmediato con abundante agua y jabón. Si ITOXARIL 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 extraña. Reiterar dicha inspección una vez que el producto se encuentre en el interior de la jeringa.

ITOXARIL inyectable debe ser diluido antes de la infusión. ITOXARIL 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, Irinotecan 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, y 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 visible. La congelación de ITOXARIL así como de las mezclas de ITOXARIL 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 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 Irinotecan 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. Irinotecan deberá ser utilizado en la forma recomendada.

En pacientes que reciben Irinotecan/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

Irinotecan puede inducir formas iniciales o tardías de diarrea que se producirían por diferentes mecanismos. La diarrea inicial (que se produce durante o pocas horas después de la infusión de Irinotecan) es del tipo colinérgico. Generalmente es pasajera e sólo de manera infrecuente es severa. Puede estar acompañada por síntomas colinérgicos como rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor e hiperperistaltismo intestinal capaz de causar calambres abdominales. La sintomatología puede aliviarse mediante la administración de atropina.

La diarrea tardía (que por lo general se produce posteriormente a las 24 horas de administrado irinotecan) puede ser prolongada y conducir a deshidratación, desequilibrio electrolítico o sepsis, llegando a poner en riesgo la vida del paciente. Debe ser tratada inmediatamente con Loperamida. El uso de Loperamida no está recomendado durante más de 48 horas consecutivas en estas dosis debido al riesgo de íleo 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 íleo, fiebre o neutropenia severa.

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

Neutropenia

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

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

Una vez que el paciente nivela su recuento de neutrófilos ($\geq 1000/\text{mm}^3$), las dosis posteriores de Irinotecan deberán reducirse de acuerdo con el nivel de neutropenia observado. El uso del factor estimulante de colonias no es necesario rutinariamente, pero puede considerarse su empleo en pacientes con una neutropenia importante.

Hipersensibilidad

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

Colitis/íleo

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 Irinotecan; 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 Irinotecan (en combinación o en monoterapia) para el tratamiento del cáncer colorectal y otros tumores sólidos metastásicos.

Se han reportado síntomas como la disnea, tos y fiebre debiéndose interrumpir la terapia con Irinotecan y otros fármacos quimioterapéuticos prescritos hasta una evaluación diagnóstica.

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

Embarazo. Categoría D

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

La administración de 6 mg/kg/día de Irinotecan intravenoso en ratas (que en estudios diferentes produjo valores de C_{max} y AUC de Irinotecan 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. Irinotecan 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 Irinotecan 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 Irinotecan administrado a las crías de ratas durante el período posterior a la organogénesis hasta el destete en dosis de 6 mg/kg/día provocó una reducción de la capacidad de aprendizaje y una pérdida de peso corporal en las crías hembra.

No se han efectuado estudios adecuados y controlados con Irinotecan en mujeres embarazadas. Si la droga debe ser usada durante el embarazo, o si la

paciente se embaraza durante el tratamiento, la misma debe ser alertada sobre los posibles riesgos sobre el feto.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas sobre la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento con Irinotecan.

- 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: Irinotecan 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: Irinotecan es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. En los estudios clínicos la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona dada junto con otro tipo de agente antiemético, por ejemplo, bloqueantes 5-HT₃ (por ejemplo Ondansetron o granisetron). Los agentes

antieméticos deben ser dados el día del tratamiento comenzando por lo menos 30 minutos antes de ser administrado Irinotecan.

Los médicos también deberán considerar prescribir a los pacientes un régimen antiemético para un uso posterior si es necesario.

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

Inmunosupresión/aumento de la susceptibilidad a infecciones: La inmunosupresión producida por Irinotecan provoca que la administración de vacunas vivas o atenuadas pueda resultar en infecciones serias e incluso fatales. Se deberá evitar la administración de vacunas con microorganismos vivos.

Las vacunas con microorganismos muertos o inactivados pueden ser administradas; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

Pacientes con riesgo especial: en pacientes que reciben Irinotecan/5-FU/LV o 5-FU/LV en estudios clínicos que compararon estos regímenes, se observaron índices mas altos de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolismo, discontinuidad del tratamiento de primer-ciclo, y muerte temprana, en pacientes con una condición física de grado 2 que en pacientes con una condición física de grado 0 o 1.

Los pacientes que han recibido irradiación pélvica abdominal previa y los pacientes ancianos con importante comorbilidad, deberían ser monitoreados cuidadosamente.

No se ha estudiado el uso de Irinotecan en pacientes con disfunción hepática significativa.

En los estudios clínicos para todos los regímenes de dosis, Irinotecan no fue administrado a los pacientes con niveles séricos de bilirrubina > 2,0 mg/dl, o

con niveles de transaminasas > 3 veces el límite superior normal, si no presentaban metástasis hepáticas, o > 5 veces el límite superior normal en aquellos con metástasis hepáticas.

Sin embargo, en los estudios clínicos de los regímenes de dosis semanales los pacientes con elevaciones moderadas en los niveles séricos basales de bilirrubina total (1,0 a 2,0 mg/dl) presentaron una probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia de grado 3 o 4 durante el primer ciclo que aquellos con niveles de bilirrubina < 1,0 mg/dl (50% vs 18%; $p < 0,001$).

Los pacientes con glucuronidación deficiente de bilirrubina, tales como aquellos con síndrome de Gilbert, pueden presentar un mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben una terapia con Irinotecan.

Irinotecan comúnmente causa neutropenia, leucopenia y anemia que pueden llegar a ser severas por lo que no debe ser utilizado en pacientes con falla de médula ósea severa. Los pacientes con obstrucción intestinal no deben ser tratados con Irinotecan hasta que la obstrucción se resuelva.

Pruebas de laboratorio

Se recomienda la monitorización cuidadosa de la cuenta de leucocitos, hemoglobina y cuenta plaquetaria antes de cada dosis de irinotecan.

Interacciones medicamentosas

Se espera que los efectos adversos del Irinotecan, como mielosupresión y diarrea, sean exacerbados por otros agentes antineoplásicos con un perfil similar de efectos adversos. Los pacientes que previamente han recibido irradiación pélvica/abdominal tienen un mayor riesgo de mielosupresión severa después de la administración de Irinotecan. Aun no se ha estudiado adecuadamente la administración conjunta de Irinotecan con irradiación y no es recomendable. Se ha reportado linfocitopenia en los pacientes tratados con Irinotecan, y es posible que la administración de dexametasona como profilaxis antiemética pueda tener una mayor probabilidad de linfocitopenia. Sin embargo, no se han observado infecciones oportunistas, y no se ha atribuido ninguna complicación específicamente a la linfocitopenia.

Se ha observado hiperglucemia en los pacientes con historia de diabetes mellitus o evidencia de intolerancia a la glucosa antes de la administración de Irinotecan. Es probable que en algunos pacientes la dexametasona, administrada en la profilaxis antiemética, contribuya a la hiperglucemia.

La incidencia de acatisia en los ensayos clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal fue mayor (8,5%) cuando se administró en el mismo día proclorperazina e Irinotecan, que las observadas cuando ambas drogas se administraron en días diferentes (1,3%).

Sin embargo, el 8,5% de la incidencia de la acatisia está comprendido en el rango informado cuando se administra proclorperazina como medicación previa al uso de otros agentes quimioterapéuticos.

Se espera que el uso de laxantes durante la terapia con Irinotecan pueda empeorar la gravedad de la diarrea producida en estos pacientes, pero esto aún no ha sido estudiado. Debido al riesgo potencial de deshidratación secundaria a vómitos y/o diarrea inducida por Irinotecan, deben suspenderse los diuréticos durante el tratamiento con Irinotecan y, lógicamente, durante los períodos de vómitos o diarrea continua.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad.

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo con Irinotecan. Sin embargo, se han administrado dosis intravenosas a las ratas de 2 mg/kg o 25 mg/kg de Irinotecan una vez por semana por 13 semanas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo una Cmax de Irinotecan y una ABC 7 veces y 1.3 veces los valores respectivos en pacientes a los que se les administró 125 mg/m² semanalmente) y se recuperaron después de 91 semanas. Bajo estas condiciones una tendencia lineal significativa correlacionada con la dosis para la incidencia de pólipos endometriales y sarcomas estromales endometriales. Ni el Irinotecan ni el SN-38 fueron mutagénicos en los ensayos Ames *in vitro*.

El Irinotecan resultó ser clastogénico en ensayos *in vitro* (aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino) e *in vivo* (ensayo de micronúcleos en ratones). No se observaron efectos adversos importantes en la fertilidad ni en el rendimiento general reproductivo después de la administración intravenosa de Irinotecan en dosis de hasta 6 mg/kg/día en ratas y conejos.

Sin embargo, se observó atrofia de los órganos reproductores masculinos después de dosis múltiples diarias de Irinotecan, tanto en roedores con 20 mg/kg (que en diferentes estudios produjo valores en el Cmax y AUC del Irinotecan en aproximadamente 5 y 1 veces, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes que recibieron 125 mg/m² en forma semanal) como en perros con 0,4 mg/kg (que en estudios diferentes produjeron valores en el Cmax y AUC del Irinotecan de aproximadamente ½ y 1/15, respectivamente, de los correspondientes valores en pacientes que recibieron 125 mg/m² en forma semanal).

Embarazo.

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

- 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.

Lactancia

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

Uso en pediatría

No se ha establecido la efectividad de Irinotecan en pacientes pediátricos. Se realizaron dos estudios abiertos, con un solo régimen de Irinotecan. En un estudio de fase II, 170 niños con tumores sólidos refractarios recibieron Irinotecan 50 mg/m² en infusión por 5 días consecutivos cada 3 semanas.

Se observó neutropenia grado 3-4 en el 31,8% de los pacientes. La neutropenia se complicó con fiebre en el 8,8%. Diarrea grado 3-4 se observó en 20,6% de los pacientes. Este perfil de eventos adversos fue comparable con el reportado en adultos. En el otro estudio fase II, 21 pacientes pediátricos no tratados previamente para el rhabdomyosarcoma recibieron 20 mg/m² de Irinotecan en infusión por 5 días consecutivos las semanas 0, 1, 3 y 4. Este régimen monodroga fue seguido por una terapia multimodal. La etapa de irinotecan solo fue interrumpida por el alto número de progresión de enfermedad (28,6%) y muerte temprana (14%). El perfil de eventos adversos fue diferente que el observado en adultos. Los principales eventos adversos grado 3-4 reportados fueron la deshidratación (6 pacientes) asociado con una hipocalcemia severa (5 pacientes) e hiponatremia (3 pacientes); además se reportó infección grado 3-4 en 5 pacientes.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes mayores a los 65 años de edad deben ser cuidadosamente monitoreados debido al mayor riesgo de diarrea tanto temprana como tardía en esta población.

La dosis inicial de Irinotecán en pacientes de 70 años o mayores para el esquema de dosis cada tres semanas, debería ser de 300 mg/m².

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

5-fluorouracil (5-FU) y leucovorina (LV):

En un ensayo clínico de fase 1 que involucró a irinotecan, 5-fluorouracil (5-FU) y leucovorin (LV) en 26 pacientes con tumores sólidos, la disposición de irinotecan no se vio significativamente alterada cuando se coadministraron estas drogas.

Si bien la C_{max} y ABC del SN-38, el metabolito activo, se redujeron (en un 14% y 8%, respectivamente) cuando se administró 5-FU y LV luego de irinotecan, en comparación con los casos de cuando se administró irinotecan sólo, esta secuencia de administración se utilizó en los ensayos de combinación y es recomendada.

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa in vivo o in vitro a fin de evaluar la influencia de irinotecan sobre la disposición de 5-FU y LV.

La co-administración de 5-fluorouracil/ ácido folínico en el régimen de combinación no cambia la farmacocinética del irinotecan.

Hierba de San Juan:

En un estudio farmacocinético pequeño (n=5), en el que se co-administró 350 mg/m² de irinotecan con 900 mg de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se observó una reducción del 42% en el metabolito activo de irinotecan, SN-38 y las concentraciones plasmáticas.

La Hierba de San Juan es un inductor de las enzimas del CYP3A4. La exposición al metabolito activo SN-38 se ve reducida en pacientes que recibieron simultáneamente Hierba de San Juan. La hierba de San Juan debe discontinuarse al menos 2 semanas antes del primer ciclo de irinotecan, y la hierba de San Juan está contraindicada durante el tratamiento con irinotecan.

Ketoconazol:

Ketoconazol es un fuerte inhibidor de las enzimas del CYP3A4. Los pacientes que reciben ketoconazol de manera simultánea han aumentado la exposición a irinotecan y su metabolito activo SN-38.

Un estudio demostró que la co-administración de ketoconazol dio como resultado una reducción del 87% en el ABC del APC y un aumento de 109% del ABC de SN-38, en comparación con irinotecan administrado sólo.

Se deberá proceder con precaución en los casos de pacientes que tomen simultáneamente fármacos conocidos por inhibir (e.j., ketoconazol) o inducir (e.j., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) el metabolismo de la droga por el citocromo P450 3A4. La administración concurrente de irinotecan con un inhibidor/inductor de esta vía metabólica puede alterar el metabolismo de irinotecan y debe evitarse .

Los pacientes deben discontinuar el ketoconazol al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con irinotecan y ketoconazol está contraindicada durante el tratamiento con irinotecan.

Agentes bloqueantes neuromusculares.

La interacción entre irinotecan y agentes bloqueantes neuromusculares no puede descartarse. IRINOTECAN tiene actividad anticolinesterásica ,y las drogas de este tipo pueden prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares de suxametonio y el bloqueo neuromuscular de drogas no-despolarizantes puede actuar como antagonista.

Sulfato de atazanavir.

La co-administración de sulfato de atazanavir, un inhibidor de CYP3A4 y UGT1A1, tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica a SN-38, el metabolito activo de irinotecan. Los médicos deben considerar este punto cuando co-administren estos fármacos.

Anticonvulsivantes:

Varios estudios han demostrado que la administración concomitante de drogas anticonvulsivantes que inducen el CYP3A (e.j., carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) causa una reducción de la exposición a irinotecan, glucurónido SN-38 y SN-38 y reducción de los efectos farmacodinámicos. Los efectos de tales drogas anticonvulsivantes se reflejaron en la reducción del ABC del SN-38 y SN-38G en un 50% o más. Además de la inducción de las enzimas del citocromo P450 3A, el aumento de la glucuronidación y la excreción biliar puede tener un papel en la reducción de la exposición a irinotecan y sus metabolitos.

Las siguientes drogas también son inductores del CYP3A4: rifampina, rifabutina.

En los pacientes que requieran tratamiento anticonvulsivante, se deberá considerar substituir los anticonvulsivantes que no inducen las enzimas al menos 2 semanas antes de iniciar la terapia con irinotecan.

Dexametasona no aparece alterar la farmacocinética de irinotecan.

Interacciones comunes a todos los citotóxicos :

La administración de anticoagulantes es común debido al aumento del riesgo de eventos trombóticos en las enfermedades tumorales. Si se indican anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, se requiere un aumento en la frecuencia del control de INR (International Normalised Ratio) debido a su estrecho índice terapéutico, la alta variabilidad interindividual de trombogenicidad sanguínea y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anti cáncer.

Uso concomitante contraindicado

- Vacuna para la fiebre amarilla: riesgo de reacción fatal generalizada a la vacuna.

Uso concomitante no recomendado

- Vacuna viva atenuada (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente fatal (ej-infecciones). Este riesgo aumenta en individuos que ya están inmunosuprimidos por la enfermedad subyacente.

Use vacunas inactivadas cuando sea necesario.(Ej:poliomelitis)

- 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 irinotecan esté influenciado por cetuximab o *vice versa*. En un estudio publicado, las concentraciones de irinotecan fueron similares en los pacientes que recibieron en bolo (125 mg/m² de irinotecan, 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 irinotecan, 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 IRINOTECAN/5FU/FA en bolo en combinación con bevacizumab, en comparación con IRINOTECAN /5FU/FA en bolo sólo. Debido a la alta variabilidad inter-paciente 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 irinotecan en pacientes que recibieron IRINOTECAN /5FU/FA junto con bevacizumab.

Los pacientes que desarrollen un cuadro grave de diarrea, leucopenia, o neutropenia con la combinación de bevacizumab e irinotecan deben tener la dosis de irinotecan 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 IRINOTECAN 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 regímenes recomendados de Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, 5-FU/LV sólo, o Irinotecan solo. En dos estudios de fase III, 370 pacientes recibieron Irinotecan/5-FU/LV, 362 pacientes recibieron 5-FU/LV y 223 pacientes recibieron Irinotecan solo. En el estudio 1, 49 pacientes (7,3%) murieron dentro de los 30 días posteriores al tratamiento, 21 (9,3%) recibieron Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, 15 (6,8%) recibieron 5-FU/LV y 13 (5,8%) recibieron Irinotecan solo.

Las muertes potencialmente relacionadas con el tratamiento ocurrieron en 2 (0,9%) de los pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV (2 casos de fiebre neutropénica/sepsis), en 3 (1,4%) de los pacientes que habían recibido 5-FU/LV (1 caso de fiebre neutropénica/sepsis, 1 caso de sangrado del SNC por trombocitopenia, y 1 caso desconocido), y en 2 (0,9%) pacientes que habían recibido Irinotecan solo (2 casos de fiebre neutropénica). Se reportaron muertes por causas diferentes, durante los 60 días posteriores al tratamiento, en 15 (6,7%) pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, en 16 (7,3%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV y en 15 (6,7%) pacientes que habían recibido Irinotecan solo. Se reportaron casos de discontinuidad del tratamiento como consecuencia de la presencia de

eventos adversos en 17 (7,6%) pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, en 14 (6,4%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV, y en 26 (11,7%) pacientes que habían recibido Irinotecan solo. En el estudio 2, 10 (3,5%) pacientes murieron dentro de los 30 días posteriores al tratamiento: 6 (4,1%) recibieron Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, y 4 (2,8%) recibieron 5-FU/LV solo.

Se registró una muerte potencialmente relacionada con el tratamiento, que ocurrió en un paciente que había recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV (0,7%, sepsis neutropénica).

Se reportaron muertes por causas diferentes, durante los 60 días posteriores al tratamiento, en 3 (2,1%) pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV y en 2 (1,4%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV solo. Se reportaron casos de discontinuidad del tratamiento como consecuencia de la presencia de eventos adversos en 9 (6,2%) pacientes que habían recibido Irinotecan en combinación con 5-FU/LV, y en 1 (0,7%) pacientes que habían recibido 5-FU/LV solo. Los eventos adversos clínicamente más significativos entre los pacientes que recibieron una terapia basada en Irinotecan fueron: diarrea, náuseas, vómitos, neutropenia y alopecia. Los eventos adversos clínicamente más significativos entre aquellos pacientes que recibieron una terapia con 5-FU/LV fueron: diarrea, neutropenia, fiebre neutropénica y mucositis. En el estudio 1, se registraron casos de neutropenia de grado 4, fiebre neutropénica (definida como fiebre de grado 2 y neutropenia de grado 4), y mucositis, que ocurrieron con menor frecuencia en los regímenes de dosis semanales de Irinotecan/5-FU/LV que en los regímenes de dosis mensuales de 5-FU/LV.

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

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

		ESTUDIO 1		
Eventos adversos		Irinotecan + 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)	Irinotecan semanalmente durante 4 semanas cada 6 semanas (N=223)

	Grado 1-4	Grado 3-4	Grado 1-4	Grado 3-4	Grado 1-4	Grado 3-4
Valores totales de eventos adversos	100	53.3	100	45.7	99.6	45.7
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	21.5
Anemia	96.9	8.4	98.6	5.5	96.9	4.5
Fiebre neutropénica	--	7.1	--	14.6	--	5.8
Trombocitopenia	96.0	2.6	98.6	2.7	96.0	1.7
Infección neutropénica	--	1.8	--	0	--	2.2
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						
↑ Bilirubina	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 ^b	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 ^c	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^a

Eventos adversos	ESTUDIO 2			
	Irinotecan + 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	--	0,7
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
Infección	35,9	7,6	33,6	3,5
METABOLICOS Y NUTRICIONALES				
↑ bilirrubina	19,1	3,5	35,9	10,6
DERMATOLOGICOS				
Síndrome de pies y manos	10,3	0,7	12,6	0,7
Signos cutáneos	17,2	0,7	20,3	0
Alopecia ^c	56,6	--	16,8	--
RESPIRATORIOS				
Disnea	9,7	1,4	4,9	0
CARDIOVASCULARES				
Hipotensión	3,4	1,4	0,7	0
Eventos tromboembólicos ^d	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 Irinotecan).

^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, Irinotecan 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 Irinotecan.

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 Irinotecan. Las razones principales para la hospitalización relacionada con el fármaco fueron diarrea, con o sin náuseas y/o vómitos (18,4%), neutropenia/leucopenia con o sin diarrea y/o fiebre (8,2%), y náuseas y/o vómitos (4,9%). Durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos subsiguientes se realizaron ajustes en las dosis de Irinotecan, con base en la tolerancia individual del paciente.

La primera dosis de por lo menos uno de los ciclos se redujo en el 67% de los pacientes que habían iniciado los estudios con una dosis inicial de 125 mg/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 Irinotecan debido a eventos adversos.

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

Eventos adversos ocurridos en > 10% de los 304 pacientes con carcinoma 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)	---	(14)
Náuseas	86	17
Vómitos	67	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 Irinotecan

^cOcurre ≤ 24 horas después de la administración de Irinotecan

^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 Irinotecan, 129 recibieron 5-FU y 90 recibieron el mejor tratamiento de soporte. Once pacientes (3,5%) tratados con Irinotecan murieron dentro de los treinta días posteriores al tratamiento. En tres de los casos (1%), 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 Irinotecan, ocurrieron en por lo menos el 60% de los pacientes que recibieron Irinotecan, 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 Irinotecan y el 7% de los tratados con la terapia a base de 5-FU interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

Los eventos adversos clínicamente más significativos (todos los grados, 1-4) entre los 316 pacientes tratados con Irinotecan 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 Irinotecan administrado como agente único cada 3 semanas^a

Eventos adversos	Estudio 1		Estudio 2	
	<i>Irinotecan</i> (N=189)	<i>BSC^b</i> (N=90)	<i>Irinotecan</i> (N=127)	<i>5-FU</i> (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
INFECCION				
Sin neutropeniagrado 3/4	8	3	1	4
Con neutropenia grado 3/4	1	0	2	0
Fiebre				
Sin neutropenia de grado 3/4	2	1	2	0
Con neutropenia de grado 3/4	2	0	4	2
TRASTORNOS GENERALES DEL CUERPO				
Dolor	19	22	17	13
Astenia	15	19	13	12
METABOLICOS Y NUTRICIONALES				
Hepáticos ^c	9	7	9	6
DERMATOLOGICOS				
Síndrome de pies y manos	0	0	0	5
Signos cutáneos ^d	2	0	1	3
RESPIRATORIOS^e	10	8	5	7
NEUROLOGICOS^f	12	13	9	4
CARDIOVASCULARES^g	9	3	4	2
OTROS^h	32	28	12	14

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

^bBSC= mejor tratamiento de soporte

^cLos trastornos hepáticos incluyen ascitis e ictericia

^dLos signos cutáneos incluyen las erupciones cutáneas

^eLos trastornos respiratorios incluyen disnea y tos

^fLos trastornos neurológicos incluyen la somnolencia

^gLos trastornos cardiovasculares incluyen arritmias, isquemia, y disfunción cardíaca mecánica.

^hEntre otros eventos adversos se incluyen: lesión accidental, hepatomegalia, síncope, vértigo, y pérdida de peso.

Descripción de las reacciones adversas

Gastrointestinales: las náuseas, los vómitos y la diarrea son eventos adversos frecuentes después de la administración de Irinotecan y pueden resultar graves. Las náuseas y los vómitos generalmente se producen durante o poco tiempo después de la infusión de Irinotecan. En los estudios clínicos llevados a cabo para evaluar el esquema de dosificación cada tres semanas, el tiempo medio para el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días después de la infusión de Irinotecan.

En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal, el tiempo medio para el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días después de la administración de Irinotecan. Para los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis de 125 mg/m² administrada semanalmente, la duración media de cualquier grado de diarrea tardía fue de 3 días. Entre aquellos pacientes tratados con una dosis semanal de 125 mg/m² que experimentaron diarrea tardía de grado 3 o 4, la duración media del episodio completo de diarrea fue de 7 días. La frecuencia de diarrea tardía de grado 3 o 4 fue algo mayor entre los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis de 125 mg/m² que en aquellos que recibían una dosis inicial semanal de 100 mg/m² (34% versus 23%; p=0,08). La frecuencia por edad de la diarrea tardía grado 3 y 4 fue significativamente mayor en los pacientes de 65 años de edad o mayores que en los pacientes menores a los 65 años de edad (40% vs 23%; p=0,002). En uno de los estudios realizados para evaluar la terapia de dosificación semanal, la frecuencia de diarrea tardía de grado 3 y 4 fue significativamente mayor entre los hombres que entre las mujeres (43% vs 16% p= 0,01), pero no se registraron diferencias de sexo en la frecuencia de la diarrea tardía de grado 3 o 4 en los otros dos estudios realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal. En asociación con la diarrea inducida por el Irinotecan se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangrado.

Hematológicas: comúnmente el Irinotecan causa neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia) y anemia. La trombocitopenia severa es poco común. Al evaluar los estudios clínicos de administración semanal, se observó que la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 fue significativamente mayor

en los pacientes que recibieron irradiación pélvica/abdominal previa que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación (48% vs 24%). En estos mismos estudios, los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1.0 mg/dl o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 o 4 en el primer ciclo de la terapia que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1 mg/dl (50% vs 18%).

No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4.

En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal, la fiebre neutropénica (neutropenia recurrente grado 4 del NCI y fiebre grado 2 o aún mayor) ocurrió en el 3% de los pacientes; el 6% recibió G-CSF para el tratamiento de la neutropenia. En el 7% de los pacientes que recibían un tratamiento semanal se observó anemia de grado 3 o 4 del NCI. Se realizaron transfusiones de sangre en el 10% de los pacientes durante estos estudios clínicos.

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

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

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

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

Respiratorias: La enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta en forma de infiltrados pulmonares, es poco común durante el tratamiento con Irinotecan. En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal, se registró disnea grado 3 o 4 del NCI en el 4% de los pacientes.

La mitad de los pacientes con disnea tenían metástasis pulmonar; no se sabe en qué magnitud el compromiso pulmonar u otra enfermedad preexistente puede contribuir a la disnea.

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

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

Otros estudios clínicos realizados fuera de los EEUU

El Irinotecan ha sido estudiado en más de 1100 pacientes en Japón. En estos estudios, los pacientes presentaban distintos tipos de tumores, incluyendo cáncer de colon o recto, y estaban siendo tratados con diferentes dosis y esquemas. En general, los tipos de toxicidad observados fueron similares a aquellos registrados en los estudios clínicos realizados en los EEUU con Irinotecan. Existe cierta información extraída de estos estudios que indica que los pacientes con un grado considerable de ascitis o con efusiones pleurales tenían mayor riesgo de sufrir neutropenia o diarrea. En los primeros estudios realizados en Japón, en un pequeño porcentaje de pacientes se observó un síndrome pulmonar que potencialmente pone en peligro la vida, consistente en disnea, fiebre y un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax. Fue difícil evaluar la contribución del Irinotecan en estos eventos preliminares porque estos pacientes tenían además tumores pulmonares y alguna enfermedad pulmonar no maligna preexistente.

No obstante, como resultado de esas observaciones los estudios clínicos realizados en los EEUU han incluido algunos pacientes con compromiso de la función pulmonar, ascitis significativa y efusión pleural.

Experiencia post-comercialización

Durante la post-comercialización de Irinotecan se registraron los siguientes eventos adversos en las prácticas clínicas. Se observó isquemia miocárdica luego de la terapia con Irinotecan. Casos infrecuentes de colitis complicada por ulceración, sangrado, íleo o infección. Los pacientes que experimentan íleo, deberán recibir terapia de soporte con antibióticos. Se reportaron casos de megacolon, perforación intestinal, pancreatitis sintomática y elevación asintomática de las enzimas pancreáticas.

También se han observado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia severa o reacciones anafilactoides anafilácticas.

Se reportaron casos de hiponatremia generalmente relacionada con la diarrea y los vómitos. Se informaron incrementos en los niveles plasmáticos de transaminasas (AST y ALT) en ausencia de metástasis hepática progresiva así como también incrementos transitorios de amilasa y ocasionalmente de la lipasa.

Ha habido casos infrecuentes de insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo, hipotensión o falla circulatoria en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada a la diarrea y/o al vómito o sepsis.

Efectos tempranos como contracción muscular o calambres y parestesia se han reportado. Se observó la presencia de hipo.

Se reportó disartria transitoria, la cual en algunos casos se atribuyó al síndrome colinérgico observado durante o poco después de la infusión de Irinotecan.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 comunicarse con la línea de Farmacovigilancia de la empresa: infomed.argentina@knighttx.com

Ante cualquier inconveniente con el producto o sospechas de reacciones adversas el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la

ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar al ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

En estudios fase I realizados en EEUU, se administraron dosis simples de Irinotecan de hasta 345 mg/m² a pacientes con distintos tipos de cáncer. En estudios no realizados en EEUU se administraron dosis simples de hasta 750 mg/m².

Los eventos adversos reportados en estos pacientes fueron similares a aquellos reportados con la dosis y régimen recomendado. Ha habido casos de sobredosis a dosis aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada, que pueden resultar fatales. Los eventos adversos informados mas significativos fueron la neutropenia y la diarrea severas.

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de Irinotecan. Debería instituirse un exhaustivo cuidado de apoyo para impedir la deshidratación debido a la aparición de diarrea, así como para tratar cualquier complicación infecciosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

INFORMACION PARA LOS PACIENTES

Los pacientes así como las personas que los atienden deberían informarse acerca de los efectos tóxicos de Irinotecan, en especial de sus manifestaciones gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, calambre abdominales, diarrea e infección. Cada paciente debe tomar conciencia de que es necesario tener a mano Loperamida siempre lista y disponible para empezar cualquier tratamiento contra una diarrea tardía (es decir aquella que puede producirse transcurridas más de 24 horas luego de la administración de ITOXARIL) en el primer episodio donde se observa materia fecal escasamente formada o materia fecal blanda, o el inicio temprano del movimiento del intestino, con una mayor frecuencia que la normal esperada en los pacientes tratados. Un

régimen de dosificación de Loperamida utilizada en investigaciones clínicas consistió en lo siguiente: (NOTA: Este régimen de dosificación excede las recomendaciones habituales para las dosis de Loperamida) 4 mg en el comienzo de la diarrea tardía; luego, 2 mg cada 2 horas que el paciente ya no experimente diarrea durante, al menos 12 horas. No se recomienda el uso de Loperamida por más de 48 horas consecutivas debido al riesgo de íleo paralítico.

Durante el transcurso de la noche, el paciente puede tomar 4 mg de Loperamida cada 4 horas. Asimismo, debería informarse al paciente que comunicara al médico si se produjo o no diarrea. No se recomienda la premedicación con Loperamida.

Debería evitarse el uso de drogas con propiedades laxantes debido al potencial de exacerbar la diarrea. Debería informarse a los pacientes que se contacten con sus médicos para discutir la posibilidad de tomar algún tipo de laxante.

En caso de vómitos, fiebre o infección los pacientes deberían consultar al médico. Lo mismo sucede si se registran síntomas de deshidratación, tales como desmayos y mareos.

Estos síntomas suelen aparecer luego de la terapia con Irinotecan.

Los pacientes deberán ser advertidos sobre el potencial de mareos o trastornos visuales que pueden ocurrir dentro de las 24 horas de la administración de ITOXARIL así como ser advertidos sobre no manejar maquinas si estos síntomas llegaran a ocurrir.

Además, debería informarse al paciente sobre la posibilidad de alopecia.

Si usted está tomando algún medicamento o está embarazada o amamantando consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

CONSERVACION

En su envase original a temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACION

ITOXARIL Solución inyectable 40 mg/2 ml se presenta en envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 10, 20, 50 y 100 frascos ampolla siendo los últimos cuatro para uso hospitalario exclusivo

ITOXARIL 100 Solución inyectable 100 mg/5 ml se presenta en envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50 y 100 frascos ampolla siendo los últimos cuatro para uso hospitalario exclusivo.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.873

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dirección Técnica: Yanina Sanchez – Farmacéutica

Elaborado en Villegas 1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-154420927- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.26 08:40:21 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.26 08:40:22 -03:00