

HEMATOLÓGICAS		
Leucopenia.	63,2	28,0
Anemia.	60,5	6,9
Neutropenia.	53,9	26,3
500 a < 1000/mm ³ (grado 3).	-----	(14,8)
< 500/mm ³ (grado 4).	-----	(11,5)
CORPORALES/GENERALES		
Astenia.	75,7	12,2
Calambres / dolor abdominal.	56,9	16,4
Fiebre.	45,4	0,7
Dolor.	23,7	2,3
Dolor de cabeza.	16,8	0,7
Dolor de espalda.	14,5	1,6
Escalofríos.	13,8	0,3
Infección menor**.	14,5	0,0
Edema.	10,2	1,3
Distensión abdominal.	10,2	0,3
METABÓLICAS Y NUTRICIONALES		
Dism. Peso corporal.	30,3	0,7
Deshidratación.	14,8	4,3
Aum. Fosfatasa alcalina.	13,2	3,9
Aum. GOT.	10,5	1,3
DERMATOLÓGICAS		
Alopecia.	60,5	NA****
Sudoración.	16,4	0,0
Rash.	12,8	0,7
RESPIRATORIAS		
Disnea.	22,0	3,6
Aumento de la tos.	17,4	0,3
Rinitis.	15,5	0,0
NEUROLÓGICOS		
Insomnio.	19,4	0,0
Mareos.	14,8	0,0
CARDIOVASCULARES		
Vasodilatación.	11,2	0,0

* se producen mayor a 24 horas después de la administración de irinotecan.

** se producen a 24 horas después de la administración de irinotecan

*** infecciones respiratorias superiores primarias.

**** no aplicable, pérdida de cabello completa: grado 2 NCI.

Gastrointestinales: los efectos adversos comunes luego del tratamiento con irinotecan fueron diarrea, náuseas y vómitos y pudieron ser severos. Estos efectos se produjeron tempranamente (durante o dentro de las 24 horas de la administración de irinotecan) o tardíos (más de 24 horas después de la administración de irinotecan). El tiempo medio de comienzo de la diarrea tardía fue de 11 días luego de la administración de irinotecan. Para pacientes que comenzaron el tratamiento con una dosis de 125 mg/m², la duración media de cualquier grado de diarrea fue de 3 días. Entre aquellos pacientes tratados con dosis de 125 mg/m² que experimentaron diarrea de grado 3 ó 4, la duración media del episodio de diarrea fue de 7 días. La frecuencia de diarrea tardía de grado 3 ó 4 fue algunas veces mayor en pacientes que comenzaron el tratamiento con 125 mg/m² que en pacientes a los que se les administró una dosis inicial de 100 mg/m² (34 % vs. 24 %). La frecuencia de diarrea de grado 4 fue significativamente mayor en pacientes de más de 65 años que en pacientes de menos de 65 años de edad (39,8 % vs. 23,4 %). En el estudio 2 la frecuencia de diarrea tardía de grado 3 y 4 fue significativamente mayor en los pacientes masculinos que en los femeninos (43,1 % vs. 15,6 %). No obstante no hubo ninguna diferencia con respecto al sexo en la frecuencia de diarrea tardía de grado 3 ó 4 en los otros dos estudios.

Hematológicas: El irinotecan comúnmente causó neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia) y anemia. La trombocitopenia fue poco común. La fiebre neutropénica (neutropenia de grado 4 y fiebre de grado 2 o mayor) se produjo en 3,0 % de los pacientes; 5,6% de los pacientes recibieron Factores Estimulantes de Colonias para el tratamiento de la neutropenia. Anemia de grado 3 ó 4 NCI fue notada en un 6,9 % de los pacientes. Al 9,9 % de los pacientes se les realizaron transfusiones sanguíneas. La frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 fue significativamente más alta en pacientes que recibieron previamente irradiación pélvica/abdominal que en aquéllos que no habían recibido irradiación (48,1 % vs. 24,1 %). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 por edad o por sexo.

Corporal: astenia, fiebre y dolor abdominal fueron los eventos más comunes de este tipo.

Hepática: en menos del 10 % de los pacientes se observaron anomalías de enzimas hepáticas de grado 3 ó 4. Estos efectos típicamente se produjeron en pacientes con metástasis hepáticas conocidas.

Dermatológicas: durante el tratamiento con irinotecan se informó alopecia. También se han informado rash pero no se interrumpió el tratamiento.

Respiratorias: los efectos pulmonares severos fueron poco frecuentes. En 3,6 % de los pacientes se informó disnea de grado 3 ó 4. Más de la mitad de los pacientes con disnea tenían metástasis pulmonares. Se desconoce el alcance del compromiso pulmonar u otra enfermedad pulmonar preexistente y su correlación con la disnea.

Neurológicas: fueron observados insomnio y mareos, pero no fueron considerados estar relacionados a la administración de irinotecan. El aturdimiento algunas veces ha representado evidencias sintomáticas de hipotensión ortostática en pacientes con deshidratación.

Cardiovasculares: durante la administración de irinotecan se ha observado vasodilatación pero la misma no requirió intervención.

Información que se debe advertir al paciente: Se debe informar a los pacientes de los efectos tóxicos del irinotecan durante el tratamiento, especialmente de sus manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. Cada paciente debería ser instruido de tener loperamida disponible y comenzar con el tratamiento para diarrea tardía (se produce luego de las 24 horas de la administración de irinotecan) al primer episodio de deposiciones blandas o al comienzo de los movimientos intestinales más frecuentes que los normalmente esperados por el paciente. El régimen de dosis usado en pruebas clínicas para loperamida consistió en lo siguiente (Nota: este régimen de dosis excede la dosis recomendada usualmente para loperamida): 4 mg al comienzo de diarrea tardía y luego 2 mg cada dos horas hasta que se detenga la diarrea por al menos 12 horas. Durante la noche el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. Se debe advertir al paciente también que es esencial se comunique con el médico si se produce diarrea. No se recomienda la premedicación con loperamida.

El uso de drogas con propiedades laxantes deberían ser evitadas debido al potencial para exacerbar la diarrea. Los pacientes deben consultar al médico el uso de cualquier laxante.

El paciente deberá informar al médico si se producen vómitos, fiebre o evidencia de desarrollo de infección, síntomas de deshidratación tales como desmayos o mareos luego de la administración del irinotecan.

Los pacientes deben ser alertados sobre la posibilidad de alopecia.

Sobredosis: en estudio de fase I una dosis única de hasta 345 mg/m² de irinotecan inyectable fue administrado a una paciente portadora de un tumor refractario a varias terapias anteriores. Dosis únicas de 750 mg/m² de irinotecan se han administrado en otras pruebas fuera de los Estados Unidos. Los efectos adversos en estos pacientes fueron similares a los informados con las dosis y regímenes recomendados. No existe un antídoto conocido para la sobredosis de irinotecan. Se deberían tomar máximos cuidados de soporte para prevenir la deshidratación debido a la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa. Se observó letalidad después de la administración de una dosis única de irinotecan intravenosa de aproximadamente 111 mg/Kg en ratones y 73 mg/Kg en ratas (aproximadamente 2,6 y 3,4 veces la dosis recomendada en humanos de 125 mg/m² respectivamente), la muerte fue precedida por cianosis, temblores, distrés respiratorio y convulsiones.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666 / 2247.
Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel.: (011) 4941-6191 / 6012.
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4801-5555.
Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN:

Irinotecan Servycal 40 mg x 1 frasco- ampolla.

Irinotecan Servycal 100 mg x 1 frasco- ampolla.

CONSERVAR ENTRE 15 °C Y 30 °C Y PROTEGIDO DE LA LUZ. NO CONGELAR.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).

Certificado N°: 50.199

Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Servycal S.A.

José Ingenieros 2489 - (B1636EPS) - Olivos

Prov. de Buenos Aires - Argentina.

Tel/ Fax (54-11) 4794-9382.

www.servycal.com

Directora Técnica: Pamela C. Marcuzzi

Farmacéutica - Bioquímica

Elaborado en: Palpa 2870 - (C1426DPB) - C.A.B.A. - Argentina.

Revisión: 03/ 2004.



Irinotecan Servycal Clorhidrato de Irinotecan Trihidratado

Solución inyectable 100 mg/ 5 ml
Solución inyectable 40 mg/ 2 ml

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Todo medicamento cuyo principio activo sea irinotecan, es susceptible de producir los efectos aquí mencionados.

Irinotecan debe ser administrado únicamente por un médico oncólogo.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada ml contiene:	
Clorhidrato de irinotecan trihidratado	20,00 mg
Sorbitol	45,00 mg
Ácido láctico	0,90 mg
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. ajustar el pH.	
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA: citostático, antineoplásico.

INDICACIONES:

El Irinotecan Servycal en combinación con 5-Fluoruracilo y Leucovorina está indicado como un componente de la primera línea de tratamiento para los pacientes afectados por carcinomas metastásicos de colon o recto. Esta medicación también podrá ser indicada en pacientes con enfermedad recurrente o progresiva después de haber recibido una terapia inicial con 5-Fluoruracilo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Acción Farmacológica

Mecanismo de acción: el clorhidrato de irinotecan es un derivado semisintético de la camptotecina, un alcaloide extraído de la planta *Camptococa acuminata*. Las camptotecinas interactúan específicamente con la enzima topoisomerasa I, la cual repara la cadena torsional en el ADN, induciendo rupturas reversibles en una única cadena. El irinotecan y su metabolito SN-38 se une al complejo topoisomerasa I-ADN y previene la reparación de estas rupturas de la cadena única. Las investigaciones recientes, sugieren que la citotoxicidad del irinotecan se debe al daño del doble filamento del ADN producido durante la síntesis del ADN cuando las enzimas de replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN y el irinotecan o el SN-38. Las células de los mamíferos no pueden reparar eficientemente estas rupturas del doble filamento.

El irinotecan sirve como precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 se forma a partir del irinotecan por el clivaje mediado por la carboxilesterasa del carbamato unido entre la mitad camptotecina y la cadena lateral dipiperidino. El SN-38 es mil veces más potente que el irinotecan como inhibidor de la topoisomerasa I purificada a partir de las células tumorales de humanos y roedores. In vitro, los ensayos de citotoxicidad, muestran que la potencia del SN-38, relativo al irinotecan, varía de 2 a 2.000 veces. No obstante los valores del área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática versus tiempo para SN-38 son del 2 % a 8 % de irinotecan y el SN-38 está el 95 % unido a las proteínas plasmáticas comparado a aproximadamente el 50 % unido a las proteínas plasmáticas para el irinotecan. La contribución precisa del SN-38 a la actividad del irinotecan, es así desconocida. Ambos, el irinotecan y el SN-38, existen en una forma de lactona activa y en una forma aniónica hidroxí-ácida inactiva. Existe un equilibrio dependiente del pH entre las dos formas, tal que un pH ácido favorece la formación de lactona, mientras que un pH más básico favorece la forma aniónica hidroxí-ácida.

La administración de irinotecan, ha resultado en la actividad antitumoral en diferentes tipos celulares de origen roedor y en xenotransplantes de origen humano de varios tipos histológicos.

Farmacocinética:

Unión a proteínas: el irinotecan muestra una moderada unión a las proteínas plasmáticas (30 % a 68 %). El SN-38 está altamente unido a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente el 95 %). Ambos principalmente se unen a la albúmina.

Vida media y concentración plasmática: después de una administración I.V. de irinotecan en humanos, la concentración plasmática de irinotecan disminuye en una manera multi-exponencial, con una vida media promedio de eliminación terminal de alrededor de 6 horas. La vida media promedio de eliminación terminal del metabolito activo SN-38 es de alrededor de 10 a 17 horas. Las vidas medias de las formas activas (lactonas) del irinotecan y del SN-38 son similares a la del irinotecan total y al SN-38, como las formas lactonas e hidroxíácido están en equilibrio.

Por encima de un rango de dosis de 50 a 350 mg/m², el ABC del irinotecan se incrementa linealmente con la dosis, el ABC del SN-38 se incrementa menos proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones del metabolito activo SN-38 se alcanzan generalmente dentro de 1 hora luego del final de una infusión de 90 minutos de irinotecan.

Metabolismo y eliminación: la conversión metabólica del irinotecan al metabolito activo SN-38 está mediada por la enzima carboxilesterasa y principalmente se produce en el hígado. El SN-38 subsecuentemente por conjugación forma un metabolito glucurónico. En ensayos citotóxicos usando 2 líneas celulares in vitro, el SN-38 glucurónico, tuvo 1/50 a 1/100 la actividad del SN-38. La disposición del irinotecan no ha sido totalmente aclarada en humanos.

La excreción urinaria de irinotecan es del 11 % al 20 %; el SN-38 es menor al 1,0 %, y el SN-38 glucurónico es del 3 %. La excreción biliar y urinaria acumulativa del irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y SN-38 glucurónico) en un período de 48 horas luego de la administración de irinotecan en 2 pacientes, varió desde aproximadamente 25 % (100 mg/m²) a 50 % (300 mg/m²).

Resumen de los parámetros farmacocinéticos promedios ± (desviación standard) del irinotecan y SN-38 en pacientes con carcinoma metastásico de colon y recto.

Dosis (mg/m ²)	Irinotecan					SN-38		
	Cmax (ng/ml)	ABC O-24 (ng.hr/ml)	T1/2 (hs)	V _{área} (L/m ²)	CL (L/h/m ²)	Cmax (ng/ml)	ABC O-24 (ng.hr/ml)	T1/2 (hs)
125	1.660 ± 797	10.200 ± 3.270	5,8 ± 0,7	110 ± 48,5	13,3 ± 6,01	26,3 ± 11,9	229 ± 108	10,4 ± 3,1
N:64								

Cmax.: concentración plasmática máxima.

ABC O-24: área bajo la curva concentración plasmática-tiempo 0 a 24 horas después del final de una infusión de 90 minutos.

T1/2: eliminación de la vida media terminal.

V_{área}: volumen de distribución de la fase terminal de eliminación.

CL: clearance sistémico total.

DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología parenteral:

La dosis inicial recomendada para irinotecan inyectable es de 125 mg/m². Todas las dosis deben ser administradas como una infusión intravenosa durante 90 minutos. El régimen de tratamiento recomendado (un curso de tratamiento) es 125 mg/m² administrados una vez a la semana por 4 semanas, seguido por un período de descanso de 2 semanas. Por lo tanto los cursos adicionales de tratamiento pueden repetirse cada 6 semanas. Las dosis subsecuentes pueden incrementarse hasta 150 mg/m² o disminuirse hasta 50 mg/m² en incrementos de 25 a 50 mg/m² dependiendo de la tolerancia individual del paciente al tratamiento. Siempre que no se desarrolle toxicidad intolerable, los cursos adicionales de tratamiento pueden continuarse indefinidamente en pacientes que alcancen una respuesta, o en los que la enfermedad permanece estable. Es de considerar que el tratamiento con irinotecan puede revelar enfermedad estable durante los 2 ó 3 primeros ciclos y luego comenzar a objetivarse respuestas en los ciclos subsiguientes. Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados para determinar la toxicidad. La siguiente tabla describe las modificaciones de dosis recomendadas durante un curso de terapia y al comienzo de cada curso subsecuente de terapia.

TOXICIDAD DE GRADO (VALOR)	DURANTE EL CURSO DE LA TERAPIA	AL COMIENZO DE LOS PRÓXIMOS CURSOS DE TERAPIA (DESPUÉS DE UNA ADECUADA RECUPERACIÓN) COMPARADO CON LA DOSIS AL COMIENZO EN LOS CURSOS PREVIOS
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis.	Aumentar 25 mg/m ² hasta una dosis max. 150 mg/m ² .
NEUTROPENIA		
1 (1500 a 1900/mm ³)	Mantener el nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis.
2 (1000 a 1400/mm ³)	Disminuir 25 mg/m ² .	Mantener el nivel de dosis.
3 (500 a 900/mm ³)	Omitir dosis, luego disminuir 25 mg/m ² cuando se resuelva a grado 2.	Disminuir 25 mg/m ² .

4 (menor a 500/mm ³)	Omitir dosis, luego disminuir a grado 2.	Disminuir 50 mg/m ² . 50 mg/m ² cuando se resuelva a grado 2.
PIE NEUTROPÉNICA (neutropenia grado 4 y fiebre grado 2).	Omitir dosis, luego disminuir a grado 2.	Disminuir 50 mg/m ² . 50 mg/m ² cuando se resuelva.
OTRAS TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS	Las modificaciones para leucopenia, trombocitopenia y anemia durante un curso de terapia y al comienzo de los cursos de terapia subsecuentes también están basadas en el criterio de toxicidad NCI y son las mismas que las recomendadas para neutropenia.	
DIARREA		
1 (2 - 3 deposic./día).	Mantener el nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis.
2 (4 - 6 deposic./día).	Disminuir 25 mg/m ² .	Mantener si solo grado de tox 2.
3 (7 - 9 deposic./día).	Omitir dosis, luego disminuir a grado 2.	Disminuir 25 mg/m ² si es el único grado 3 de tox.
4 (a 10 deposic./día)	Omitir dosis, luego disminuir a grado 2.	Disminuir 50 mg/m ² .
OTRAS TOXICIDADES NO HEMATOLÓGICAS		
1	Mantener el nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis.
2	Disminuir 25 mg/m ² .	Disminuir 25 mg/m ² .
3	Omitir dosis, luego disminuir a grado 2.	Disminuir 50 mg/m ² .
4	Omitir dosis, luego disminuir a grado 2.	Disminuir 50 mg/m ² .

Estas recomendaciones están basadas en las toxicidades comúnmente observadas con la administración de irinotecan. La terapia con irinotecan debería ser interrumpida cuando se produce diarrea de grado 3 o 4 o cuando se observan otras toxicidades intolerables. Las modificaciones de las dosis para toxicidades hematológicas que no sean neutropenia (por ejemplo leucopenia, anemia o trombocitopenia) durante un curso de terapia y al comienzo de los cursos subsecuentes de terapia, son los mismos que las recomendadas para neutropenia. Las modificaciones de las dosis para toxicidades no hematológicas como náuseas, vómitos, etc, durante un curso de terapia son las mismas que las recomendadas para la diarrea. Al comienzo de un curso subsecuente de terapia, la dosis de irinotecan debería ser reducida en 25 mg/m², comparada a la dosis inicial del curso previo, para otras toxicidades no hematológicas de grado 2, o en 50 mg/m² para otras toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4. Todas las modificaciones de las dosis deberían estar basadas en las peores toxicidades precedentes. No se debería comenzar un nuevo curso de terapia hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a 1500/mm³ y el recuento de plaquetas se haya recuperado a 100.000/mm³ y la diarrea relacionada al tratamiento esté totalmente resuelta. El tratamiento debería retardarse de 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada al tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de 2 semanas se debe considerar si continúa con irinotecan. Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos.

Información general de dosis:

-El irinotecan se administra por infusión intravenosa. Se debe tener cuidado para evitar la extravasación, y se debe monitorear el sitio de infusión para signos de inflamación. Si se produce extravasación, se debe enjuagar la zona con agua estéril y se recomienda la aplicación de hielo.

-El irinotecan es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban una premedicación con agentes antieméticos. En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona, administrados junto con otro tipo de agente antiemético como un bloqueador 5-HT3 (ondansetrón o granisetron). Los agentes antieméticos deberían ser administrados el día del tratamiento, comenzando al menos 30 minutos antes de la administración de irinotecan.

-Tratamiento del síndrome colinérgico con diarrea temprana: la administración de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa debe ser considerada (al menos que esté contraindicada clínicamente) en pacientes que experimentan diaforesis, calambres abdominales o diarrea temprana.

-Los médicos deberían tener precauciones particulares en el monitoreo de efectos colaterales de irinotecan en pacientes de más de 65 años y en pacientes que previamente han recibido irradiación pélvica/abdominal.

-El uso de irinotecan en pacientes con deterioro hepático significativo no se ha establecido, pero de todos modos, estos pacientes deben recibir dosis menores e ir aumentando de acuerdo a la tolerancia y valores de las enzimas hepáticas. En pruebas clínicas el irinotecan no fue administrado en pacientes con bilirrubina sérica mayor a 2,0 mg/dl, o transaminasas mayores a tres veces el límite superior normal sin ninguna metástasis hepática, o transaminasas mayores a cinco veces el límite normal con metástasis hepáticas.

Modificaciones de dosis recomendadas:

Un nuevo curso de terapia no debe comenzar hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a 1500 /mm³ y el recuento de plaquetas se haya recuperado a 100.000/mm³ y la diarrea relacionada al tratamiento esté totalmente resuelta. El tratamiento debería ser retardado 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas al tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de las 2 semanas de descanso, deberían tomarse consideraciones para interrumpir el tratamiento con irinotecan.

Modo de administración:

Preparación de las formas de administración:

Observar el contenido del frasco para material particulado y repetir la observación cuando el producto sea extraído del frasco a la jeringa. Irinotecan solución debe ser diluido antes de la infusión. Irinotecan debería ser diluido en dextrosa al 5,0 % (preferentemente) para inyección o en cloruro de sodio al 0,9 % para inyección hasta una concentración final de aproximadamente 0,12 a 1,1 mg/ml. En la mayoría de los ensayos clínicos, el irinotecan fue administrado en 500 ml de dextrosa al 5 % para inyección.

La solución es estable física y químicamente durante 24 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y en ambiente con luz fluorescente. Las soluciones diluidas en dextrosa al 5 % para inyección, y almacenadas a temperatura refrigerada (aproximadamente de 2 °C a 8 °C), y protegidas de la luz, son física y químicamente estables por 48 horas. No se recomienda la refrigeración de mezclas usando 0,9 % de cloruro de sodio para inyección, debido a la baja y esporádica incidencia de partículas visibles. **El congelamiento de irinotecan y la mezcla de irinotecan puede dar como resultado precipitación de la droga y debe ser evitado.** Debido a la posible contaminación microbiológica durante la dilución, se aconseja usar la mezcla preparada con dextrosa 5 % para inyección, dentro de las 24 horas si es refrigerada (entre 2 °C a 8 °C). En el caso de mezclas preparadas con 5 % de dextrosa para inyección, o cloruro de sodio para inyección, las soluciones deberían ser usadas dentro de las 6 horas si se mantiene a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). No se debería agregar a la solución otras drogas. Antes de la administración, los productos de drogas parenterales deberían ser inspeccionadas visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y contenido lo permitan.

Consideraciones de seguridad para el manipuleo de esta droga:

Hay evidencia limitada pero creciente en lo que concierne al personal involucrado en la preparación y administración de antineoplásicos parenterales, que puede estar expuesto a ciertos riesgos debido al potencial mutagénico, teratogénico, y/o carcinogénico de estos agentes, aunque el riesgo actual se desconoce.

Las precauciones que se sugieren incluyen:

Uso de un gabinete de contención biológica durante la reconstitución y dilución de medicamentos parenterales, y de máscaras y guantes de cirugía descartables.

Uso de técnicas apropiadas para prevenir la contaminación del medicamento, área de trabajo, y del operador durante la transferencia entre recipientes (incluyendo el entrenamiento apropiado del personal en esta técnica).

Precaución y disposición apropiada de agujas, jeringas, viales, ampollas, y medicamentos en desuso.

Si la solución de irinotecan se pone en contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente y completamente con agua y jabón. Si el irinotecan se pone en contacto con las membranas mucosas lavar completamente con agua.

CONTRAINDICACIONES:

El irinotecan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.

ADVERTENCIAS:

Diarrea: el irinotecan puede inducir a ambas formas de diarrea, temprana o tardía, que parecen ser mediadas por diferentes mecanismos. La diarrea temprana (se produce durante o dentro de las 24 horas de la administración de irinotecan), es colinérgica en su naturaleza. Puede ser severa pero es generalmente transitoria. Puede ser acompañada por complicaciones de sudoración de manos y pies, lagrimeo y salivación aumentada y calambres abdominales principalmente. Esta puede ser mejorada o abolida por la administración de atropina.

La diarrea tardía (se produce luego de las 24 horas de la administración de irinotecan), puede ser prolongada, puede conducir a deshidratación y desequilibrio de electrolitos, y puede comprometer la vida. Debe ser tratada inmediatamente con loperamida en altas dosis: 2 mg cada 2 horas hasta por lo menos un período de ausencia de diarrea no menor a 12 horas. Los pacientes con diarrea severa deben ser monitoreados y se les deben administrar fluidos y reemplazo de electrolitos en caso de deshidratación. La diarrea de grado 3 de NCI, está definida como un incremento de 7 a 9 deposiciones diarias o incontinencias, o calambres severos, y la diarrea de grado 4 de NCI está definida como un incremento a 10 deposiciones diarias o materia fecal sanguinolenta o la necesidad de apoyo parenteral. Si se produce diarrea de grado 3 o grado 4, la

administración de irinotecan debe ser postergada hasta que se recupere el paciente y las dosis subsecuentes deben ser disminuidas.

Mielosupresión: Se ha informado muerte debido a sepsis luego de una mielosupresión severa en pacientes tratados con irinotecan. Si se produce fiebre neutropénica o si la cantidad de neutrófilos absolutos disminuye por debajo de 500/mm³ la terapia con irinotecan debe ser interrumpida temporalmente. La dosis de irinotecan debe ser reducida si existe una disminución clínicamente significativa en el recuento de glóbulos blancos totales (<2000/mm³), en el recuento de neutrófilos (<1.000/mm³), hemoglobina (<8 gr/dl) o en el recuento de plaquetas (<100.000/mm³). La administración de rutina de un factor estimulante de colonias (FEC) no es necesaria, pero los médicos pueden considerar necesario el uso de un FEC en pacientes individuales que experimenten neutropenia significativa.

Embarazo: El irinotecan puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

La radioactividad relacionada a Irinotecan-C14 atravesó la placenta de ratas luego de la administración I.V. de 10 mg/Kg (la cual en estudios separados produjo una concentración máxima y un ABC de irinotecan de alrededor de 3 y 0,5 veces, respecto de los valores correspondientes a pacientes administrados con 125 mg/m²). La administración de 6 mg/Kg por día de irinotecan intravenoso en ratas (la cual en estudios separados produjo una concentración máxima y un ABC de irinotecan de alrededor de 2 y 0,2 veces, respecto de los valores correspondientes a pacientes administrados con 125 mg/m²) y en conejos (alrededor de la mitad de la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m²) durante los períodos de organogénesis, es embriotóxica, caracterizada por un incremento de pérdida post-implantación y un menor número de fetos vivos. El irinotecan fue teratogénico en ratas a dosis mayores a 1,2 mg/Kg por día (la cual en estudios separados produjo una concentración máxima y un ABC de irinotecan de alrededor de 2/3 y 1/40 respecto de los valores correspondientes a pacientes administrados con 125 mg/m²), y en conejos a 6,0 mg/Kg por día (alrededor de la mitad de la dosis humana semanalmente recomendada sobre una base de mg/m²). Los efectos teratogénicos incluyeron una variedad de anomalías viscerales y esqueléticas. El irinotecan administrado en ratas madres por un período luego de la organogénesis y durante el destete, a dosis de 6 mg/Kg por día causó una disminución en la capacidad de aprendizaje y disminución del peso corporal de las crías hembras. No hubo estudios adecuados y bien controlados de irinotecan en mujeres embarazadas. Si la droga se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante la administración de esta droga, la paciente debe ser avisada de los peligros potenciales que corre el feto.

PRECAUCIONES:

Monitoreo del paciente: Antes de cada dosis de irinotecan se recomienda un monitoreo cuidadoso y el recuento total y diferencial de glóbulos blancos, hemoglobina y recuento de plaquetas.

Interacciones con drogas y/o problemas relacionados:

Las posibles interacciones farmacocinéticas de irinotecan con otros medicamentos administrados concomitantemente, no han sido investigadas.

Los efectos adversos del irinotecan como mielosupresión y diarrea, se espera que sean exacerbados por otros agentes antineoplásicos que tengan efectos adversos similares.

Los pacientes que han recibido irradiación pélvica o abdominal tienen mayor riesgo de mielosupresión severa luego de la administración de irinotecan. La administración concurrente de irinotecan con irradiación, no ha sido adecuadamente estudiada y no se recomienda.

Se ha informado linfocitopenia en pacientes que reciben irinotecan y es posible que la administración de dexametasona como profilaxis antiemética pueda haber aumentado la posibilidad de este efecto. No obstante se han observado infecciones oportunistas serias, y ninguna complicación ha sido atribuida específicamente a la linfocitopenia.

En pacientes que reciben irinotecan, se ha informado hiperglucemia. Generalmente se ha observado en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus o evidencia de intolerancia a la glucosa previo a la administración de irinotecan. Es probable que la dexametasona administrada como profilaxis antiemética contribuya a la hiperglucemia en algunos pacientes. La incidencia de acatísia en pruebas clínicas fue mayor (8,5 % en 4/47 pacientes) cuando la proclorperazina fue administrada el mismo día que el irinotecan que cuando estas drogas fueron administradas en días separados (1,3 %, 1/80 pacientes). El 8,5 % de incidencia de acatísia, no obstante está dentro del rango informado cuando se administra proclorperazina como premedicación para otras quimioterapias.

Es esperado que el uso de laxantes durante la terapia con irinotecan, empeore la incidencia o severidad de diarrea, pero esto no ha sido estudiado.

En vista a los riesgos potenciales de deshidratación secundaria a los vómitos y diarreas inducidas por el irinotecan, el médico puede preferir suspender los diuréticos durante la dosis de irinotecan y ciertamente durante los períodos de vómitos y diarrea activa.

Alteraciones de los valores de laboratorio: no hay interacciones conocidas entre el irinotecan y las pruebas de laboratorio.

Carcinogenicidad / mutagenicidad: no se han realizado estudios a largo plazo de carcinogenicidad con irinotecan. No obstante, se administraron en ratas dosis intravenosas de 2 mg/ Kg o 25 mg/Kg de irinotecan, 1 vez por semana por 13 semanas (en estudios por separado, la dosis de 25 mg/Kg produjo una concentración máx. y un ABC de irinotecan que fue alrededor de 7,0 y 1,3 veces los valores respectivos en pacientes administrados con 125 mg/m²) y luego fueron observados por 91 semanas. (En el test de Ames, ni el irinotecan, ni el SN-38 fueron mutagénicos. El irinotecan fue clastogénico tanto in vitro (aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino) como in vivo (pruebas de micronúcleos en ratones).

Embarazo-reproducción:

-**Fertilidad:** en ratas y conejos, no fue observado ningún efecto adverso significativo sobre la fertilidad ni en el rendimiento reproductivo general después de la administración intravenosa de irinotecan en dosis de hasta 6 mg/Kg por día. No obstante se observó atrofia de órganos reproductivos masculinos después de una dosis de irinotecan diaria múltiple en roedores de 20 mg/Kg (la cual en estudios separados produjo una concentración máxima y un ABC de irinotecan de alrededor de 5 y 1 vez más, respectivamente, a los valores correspondientes a pacientes administrados con 125 mg/m²) y en perros de 0,4 mg/Kg (la cual en estudios separados, produjo una concentración máxima y un ABC de irinotecan de alrededor de la mitad y 1/15, respectivamente, a los valores correspondientes a pacientes administrados con 125 mg/m²).

-**Embarazo:** embarazo categoría D (ver advertencias).

Lactancia: apareció radioactividad en la leche de rata dentro de los 5 minutos de la administración IV de irinotecan radiomarcado y fue concentrado hasta 65 veces en 4 horas después de la administración relativa a la concentración plasmática. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en niños que son amamantados, se recomienda interrumpir el amamantamiento durante la terapia con irinotecan.

Pediátricas: la farmacocinética de irinotecan no ha sido estudiada en la población pediátrica. La seguridad y eficacia de irinotecan en los pacientes pediátricos, no ha sido establecida.

Gerítricas: la vida media del irinotecan fue de 6 horas en pacientes de 65 años de edad o más y 5,5 horas en pacientes menores de 65 años de edad. El ABC O-24 dosis normalizada para SN-38 en pacientes como mínimo de 65 años de edad, fue del 11 % más que en pacientes de menos de 65 años de edad. No se recomiendan cambios en la dosis y en la administración en pacientes geriátricos.

REACCIONES ADVERSAS:

En tres estudios clínicos, 304 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto que han recurrido o progresado luego de la terapia basada en 5-Fluorouracilo fueron tratados con irinotecan, 17 de los pacientes murieron dentro de los treinta días de la administración de irinotecan, en 5 casos (1,6 %, 5/304) las muertes estuvieron potencialmente relacionadas a la droga. Estos 5 pacientes experimentaron una constelación de eventos médicos que incluyeron efectos conocidos del irinotecan. Uno de estos pacientes murió de sepsis neutropénica sin fiebre. La fiebre neutropénica, definida como neutropenia de grado 4 y fiebre de grado 2 o mayor, se produjo en 9 (3,0 %) de estos pacientes, estos pacientes se recuperaron con cuidados de soporte 119 (39,1 %) de 304 pacientes fueron hospitalizados, un total de 156 veces debido a los efectos adversos, 81 (26,6 %) de los pacientes fueron hospitalizados por eventos juzgados relacionados a la administración de irinotecan. Las razones principales para la hospitalización relacionada a la droga 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 %). Los ajustes en la dosis de irinotecan fueron realizados durante el tratamiento y para cursos subsecuentes basados en la tolerancia individual del paciente. La primera dosis de al menos un curso de irinotecan fue reducida para el 67 % de los pacientes que comenzaron los estudios a dosis iniciales de 125 mg/m². Para el 32 % de los cursos que comenzaron con un nivel de dosis de 125 mg/m², se requirieron reducciones de dosis dentro del curso. Las razones más frecuentes para las reducciones de la dosis fueron: diarrea tardía, neutropenia y leucopenia, 13 (4,3 %) de los pacientes interrumpieron el tratamiento con irinotecan debido a efectos adversos.

Los efectos adversos de la siguiente tabla están basados sobre la experiencia de 304 pacientes inscriptos en tres estudios clínicos:

Efectos adversos que se produjeron en más del 10 % de 304 pacientes previamente tratados con carcinoma metastásico de colon o recto.

Eventos	Porcentaje de pacientes Clasificación del NCI	
	Grado 1 - 4 NCI	Grados 3 y 4 NCI
GASTROINTESTINALES		
Diarrea tardía*.	87,8	30,6
7-9 dep/día (grado 3).	-----	(16,4)
10 dep/día (grado 4).	-----	(14,1)
Náuseas.	86,2	16,8
Vómitos.	66,8	12,5
Anorexia.	54,9	5,9
Diarrea temprana.	50,7	7,9
Constipación.	29,9	2,0
Flatulencia.	12,2	0,0
Estomatitis.	11,8	0,7
Dispepsia.	10,5	0,0