

PIPETECAN®

IRINOTECÁN 20 mg/ml

Inyectable

Uso Intravenoso únicamente

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cuantitativa:

Cada ml contiene:

Irinotecán clorhidrato (como Irinotecán clorhidrato trihidrato).....20 mg.
Sorbitol, Ácido láctico..... c.s.
Hidróxido de sodio/Ácido clorhídrico.....pH 3,5
Agua para inyectables c.s.p..... 1 ml.

Indicaciones y Uso:

Irinotecán inyectable está indicado en pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto cuya enfermedad haya recurrido o progresado después de terapia en base a 5-Fluorouracilo. Irinotecán es indicado como componente en la terapia de primera línea, en combinación con 5-Fluorouracilo y Leucovorina.

Acción terapéutica:

Agente antineoplásico.

Propiedades farmacológicas:

Irinotecán es un derivado de camptotecina y pertenece a una nueva clase de agentes citotóxicos con un único mecanismo de acción. Estas drogas actúan específicamente sobre la enzima topoisomerasa I y son conocidos como "inhibidores de la topoisomerasa I". El Irinotecán es un derivado semisintético de camptotecina, alcaloide extraído de plantas tales como Camptoteca Acuminata. El nombre químico es: (4S)-4, 11-dietil-4-hidroxi-9-(4-piperidino-piperidino)carboniloxi)-1H-pirano(3',4':6,7)indolizino(1,2-b)quinolina-3, 14(4H, 12H)diona clorhidrato.

El mecanismo de acción está mediado por la inhibición de la topoisomerasa I cuya función es disminuir la tensión torsional en el DNA mediante la inducción de rupturas en los filamentos simples en el momento de la replicación y transcripción. La citotoxicidad de Irinotecán se debe al daño causado durante la síntesis en el doble filamento de DNA cuando las enzimas de copiado interactúan con el complejo ternario formado por topoisomerasa I, DNA, e Irinotecán ó SN-38. Las células de mamífero no pueden reparar eficientemente la ruptura de esa doble cadena.

El Irinotecán actúa como un precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38. Este metabolito es aproximadamente 1000 veces más potente que el Irinotecán como inhibidor de topoisomerasa I purificada de líneas de tumores de roedor y de humano. Tanto Irinotecán como SN-38 existen en una forma lactona activa y en una forma inactiva de hidroxilado. Existe un equilibrio dependiente del pH entre las dos formas de modo que un medio ácido promueve la formación de la lactona, mientras un medio más básico favorece la formación de hidroxilado aniónico.

Farmacocinética:

Después de infusión intravenosa de Irinotecán en humanos, las concentraciones en plasma de Irinotecán disminuyeron de manera exponencial, con una vida media de eliminación terminal de alrededor de 6 a 12 horas. La vida media de eliminación del metabolito activo SN-38 es de aproximadamente 10 a 20 horas. La vida media de la forma lactona del Irinotecán y SN-38 son similares a las de Irinotecán y SN-38 como forma de lactona e hidroxilado porque ambas están en equilibrio.

En un rango de dosis de 50 a 350 mg/m², el AUC de Irinotecán aumenta linealmente con la dosis; el AUC de SN-38 aumenta menos proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 se alcanzan generalmente a la hora después de finalizada la infusión de 90 minutos de Irinotecán.

Irinotecán exhibe moderada unión a proteínas plasmáticas (30% a 68%), en tanto que SN-38 se une mucho más a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 95%). La proteína a la cual se unen preferentemente el Irinotecán y SN-38 es la albúmina.

Principales parámetros farmacocinéticos (Media ± DS) de Irinotecán y SN-38 en pacientes con carcinoma metastásico de colon y recto.

| Dosis mg/m ² | Irinotecán | | | | SN 38 | | | |
|-------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------|
| | C _{max} ng/ml | AUC ₀₋₂₄ ng·hr/ml | t _{1/2} hr | V _{zss} L/m ² | CL L/hr/m ² | C _{max} ng/ml | AUC ₀₋₂₄ ng·hr/ml | t _{1/2} hr |
| 125 N=64 | 1660 ±797 | 10200 ±3270 | 5,8 ±0,7 | 110 ±48,5 | 13,3 ±6,01 | 26,3 ±11,9 | 229 ±108 | 10,4 ±3,1 |
| 340 N=6 | 3392 ±874 | 20604 ±6027 | 11,7 ±1,0 | 234 ±69,6 | 13,9 ±4,0 | 56,0 ±28,2 | 474 ±245 | 21,0 ±4,3 |

C_{max} = Concentración máxima en plasma.
AUC₀₋₂₄ = Área bajo la curva tiempo de concentración en plasma desde tiempo 0 a 24 horas después de la terminación de la infusión de 90 minutos.
t_{1/2} = Vida media de eliminación terminal
V_{zss} = Volumen de distribución de fase de eliminación.
CL = Clearance sistémico total.

Metabolismo y Excreción:

La conversión metabólica de Irinotecán al metabolito activo SN-38 esta mediada por la enzima carboxilesterasa y ocurre básicamente en el hígado. SN-38 atraviesa por una conjugación para formar el glucurónido correspondiente, a través de la enzima UDP-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1 1A1). El SN-38 glucuronato tiene 1/50 a 1/100 de la actividad de SN-38 en ensayos de citotoxicidad usando dos líneas celulares *in vitro*. La disposición de Irinotecán no ha sido suficientemente aclarada en humanos. La excreción urinaria de Irinotecán es 11% a 20%; del SN-38, <1%; y glucurónido SN-38, 3%.

Tabla 4. Dosis recomendada de modificación

Un nuevo ciclo de tratamiento no debe comenzar hasta que el recuento de granulocitos sea ≥ 1500/mm³, y el de plaquetas ≥ 100.000/mm³, y hasta recuperación de la diarrea debida al tratamiento. El tratamiento deberá retrasarse 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de toxicidades relacionadas al mismo. Si el paciente no se recupera luego de dos dichas semanas, se considerará la interrupción del tratamiento.

| Grado de peor toxicidad | Durante un ciclo de tratamiento | | Al comienzo de un nuevo ciclo de tratamiento, comparado con la dosis de inicio del ciclo anterior | |
|--|--|--|---|---|
| | Semanal | Cada 3 semanas | Semanal | Cada 3 semanas |
| Sin toxicidad | Mantener el nivel | | ↑ 25 mg/m ² hasta un máximo de dosis de 150 mg/m ² | Mantener el nivel |
| Neutropenia 1 (1500 a 1999/mm ³) 2 (1000 a 1499/mm ³) 3 (500 a 999/mm ³) 4 (< 500/mm ³) | Mantener el nivel ↓ 25 mg/m ² Omitir dosis hasta resolver ≤ grado 2, ↓ 25 mg/m ² Omitir dosis hasta resolver ≤ grado 2, ↓ 50 mg/m ² | Mantener el nivel Mantener el nivel ↓ 25 mg/m ² ↓ 50 mg/m ² | Mantener el nivel Mantener el nivel ↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ² | |
| Fiebre neutropénica | Omitir dosis hasta resolver, luego ↓ 50 mg/m ² | | ↓ 50 mg/m ² | ↓ 50 mg/m ² |
| Otras toxicidades hematológicas | Modificación de dosis debido a leucopenia o trombocitopenia durante un ciclo de tratamiento y al comienzo de ciclos subsecuentes de tratamiento son similares a los recomendados para neutropenia. | | | |
| Diarrea 1 (2-3 deposiciones diarias > pretrat.) 2 (4-6 deposiciones diarias > pretrat.) 3 (7-9 deposiciones diarias > pretrat.) 4 (≥10 deposiciones diarias > pretrat.) | Mantener el nivel ↓ 25 mg/m ² | | Mantener el nivel Mantener el nivel | Mantener el nivel Mantener el nivel |
| Otras toxicidades no hematológicas* grado: 1 2 3 4 | Mantener el nivel ↓ 25 mg/m ² Omitir dosis hasta resolver ≤ grado 2, ↓ 25 mg/m ² Omitir dosis hasta resolver ≤ grado 2, ↓ 50 mg/m ² | | Mantener el nivel ↓ 25 mg/m ² ↓ 25 mg/m ² ↓ 50 mg/m ² | Mantener el nivel ↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ² |

*Excluidos alopecia, anorexia, astenia

Preparación de solución para infusión:

Observar el contenido del frasco para detectar partículas y repetir la observación cuando el producto es retirado del frasco con la jeringa.

Irinotecán inyectable debe ser diluido antes de la infusión, en solución de Dextrosa al 5% ó en Solución de cloruro de sodio al 0,9% para un rango de concentración final de 0,12 a 1,1 mg/ml. En la mayoría de las pruebas clínicas, Irinotecán inyectable fue administrado en 250 ml a 500 ml de Dextrosa al 5%.

La solución es físicamente y químicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente (15-30 °C). Las soluciones diluidas en Dextrosa 5% inyectable y conservadas a temperaturas ambiente (15-30 °C) son física y químicamente estables durante 24 horas. La refrigeración de mezclas usando Cloruro de sodio 0,9%, no se recomienda debido a la baja y esporádica incidencia de partículas visibles. El congelamiento de Irinotecán y mezclas de Irinotecán puede resultar en precipitación de la droga y debería evitarse.

No deben añadirse otras drogas a la solución para infusión. Los productos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente para observar materiales extraños y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente controlada (15 a 30 °C). Proteger de la luz. Se recomienda que el frasco permanezca en el estuche hasta el momento del uso.

No congelar.

Presentación:

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 5 ml para la venta al público.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 48209.

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F. Av. Elcano 4938 (C1427CIU - Bs. As.).
Director Técnico: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: 04/05/06.



Laboratorios RICHMOND

Tabla 2. Dosis recomendada de modificación para Irinotecán/ 5-Fluorouracilo (5-FU)/Leucovorina (LV) en combinación.

Los pacientes deberán regresar a una función intestinal similar a la previa al tratamiento por al menos 24 hr sin necesitar anti-diarreico, antes de la siguiente administración. Un nuevo ciclo de tratamiento no debe comenzar hasta que el recuento de granulocitos sea ≥ 1500/mm³, y el de plaquetas ≥ 100.000/mm³, y hasta recuperación de la diarrea debida al tratamiento. Deberá retrasarse 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de toxicidades relacionadas al mismo. Si el paciente no se recupera luego de dos dichas semanas, se considerará la interrupción del tratamiento.

| Grado de toxicidad | Durante un ciclo de tratamiento | Al comienzo de ciclos subsecuentes de tratamiento |
|--|--|--|
| Sin toxicidad | Mantener el nivel de dosis | Mantener el nivel de dosis |
| Neutropenia 1 (1500 a 1999/mm ³) 2 (1000 a 1499/mm ³) 3 (500 a 999/mm ³) 4 (< 500/mm ³) | Mantener el nivel de dosis ↓ dosis nivel 1 Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, ↓ dosis nivel 1 Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, ↓ dosis nivel 2 | Mantener el nivel de dosis Mantener el nivel de dosis ↓ dosis nivel 1 ↓ dosis nivel 2 |
| Fiebre neutropénica | Omitir dosis hasta resolver, luego ↓ dosis nivel 2 | |
| Otras toxicidades hematológicas | Modificación de dosis debido a leucopenia o trombocitopenia durante un ciclo de tratamiento y al comienzo de ciclos subsecuentes de tratamiento son similares a los recomendados para neutropenia. | |
| Diarrea 1 (2-3 deposiciones diarias > pretrat.) 2 (4-6 deposiciones diarias > pretrat.) 3 (7-9 deposiciones diarias > pretrat.) 4 (≥10 deposiciones diarias > pretrat.) | Retrasar dosis hasta resolver a basal Omitir dosis hasta resolver a basal, ↓ dosis nivel 1 Omitir dosis hasta resolver a basal, ↓ dosis nivel 2 | Mantener el nivel de dosis Mantener el nivel de dosis ↓ dosis nivel 1 ↓ dosis nivel 2 |
| Otras toxicidades no hematológicas* grado: 1 2 3 4 | Mantener el nivel de dosis Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 1, ↓ dosis nivel 1 Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, ↓ dosis nivel 1 Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, ↓ dosis nivel 2 | Mantener el nivel de dosis Mantener el nivel de dosis ↓ dosis nivel 1 ↓ dosis nivel 2 |

*Excluidos alopecia, anorexia, astenia

Dosis de Irinotecán como agente único:

Regímenes de dosis:

La dosis inicial aconsejada de Irinotecán inyectable es de 125 mg/m². Las dosis deben ser administradas como una infusión intravenosa en 90 minutos (ver preparación de la solución en infusión). El régimen terapéutico recomendado es el siguiente:

Tabla 3. Dosis de inicio y niveles de modificaciones

| Régimen semanal | 125 mg/m ² IV durante 90 min, día 1, 8, 15, 22; luego 2 semanas de descanso | | |
|------------------------|--|---------------|---------------|
| | Dosis de inicio y niveles de modificación (mg/m ²) | | |
| | Dosis de inicio | Dosis nivel 1 | Dosis nivel 2 |
| | 125 | 100 | 75 |
| Régimen cada 3 semanas | 350 mg/m ² IV durante 90 min, cada 3 semanas | | |
| | Dosis de inicio y niveles de modificación (mg/m ²) | | |
| | Dosis de inicio | Dosis nivel 1 | Dosis nivel 2 |
| | 350 | 300 | 250 |

Se considerarán reducciones de dosis de inicio de Irinotecán para pacientes que presenten las siguientes condiciones: Edad ≥ 65 años, radioterapia previa pélvica/abdominal, niveles de bilirrubina aumentados. No se puede recomendar una dosis para pacientes con niveles de bilirrubina > 2 mg/dL, ya que no existe suficiente información al respecto. Deberá considerarse la reducción de al menos un nivel para pacientes con la enzima UGT1A1 defectuosa; no se conoce la reducción apropiada para estos pacientes. Se recomienda que los pacientes sean premedicados con antiemético. Se deberá considerar la administración de Atropina de forma profiláctica o terapéutica, en pacientes que presenten síntomas colinérgicos (ver Precauciones).

Modificaciones de dosis:

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para evitar intoxicaciones y la dosis de Irinotecán debe ser modificada según la necesidad y tolerancia de cada paciente. Las dosis serán modificadas de acuerdo a la tabla 4, y todas las modificaciones se basarán en la peor toxicidad presente. Un nuevo ciclo de terapia no comenzará hasta que los grados de toxicidad lleguen a 1 ó menos.

El tratamiento deberá retrasarse 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de toxicidades relacionadas al mismo. Si el paciente no se recupera luego de dichas semanas, se considerará la interrupción del tratamiento. Si no se presentan signos de toxicidad, el tratamiento con Irinotecán debe continuar hasta que el paciente presente una mejora clínica.

Precauciones en la preparación y Administración:

Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, debe tenerse cuidado en el manejo y la preparación de soluciones de infusión preparadas con Irinotecán inyectable. Se recomienda el uso de guantes. Si una solución de Irinotecán entra en contacto con la piel, lavar inmediatamente con agua y jabón. Si Irinotecán entra en contacto con membranas mucosas, enjuagar con abundante agua.

-**Dermatológicas:** Se informó alopecia, usualmente transitoria, durante el tratamiento con Irinotecán. También se informaron salpullidos pero no fueron causa de interrupción del tratamiento.

-**Respiratorias:** Efectos adversos pulmonares severos han sido poco frecuentes, la disnea de grado 3 ó 4 se manifestó en 4% de los pacientes. Más de la mitad de los pacientes con disnea tenía metástasis en pulmón; se desconoce el alcance del compromiso toral u otra enfermedad pulmonar preexistente y su correlación con la disnea.

-**Neurológicas:** Fueron observados insomnio y mareos pero no se relacionaron con la administración de Irinotecán. Los mareos a veces representan evidencia sintomática de hipotensión ortostática en pacientes con deshidratación.

-**Cardiovascular:** Durante la administración de Irinotecán puede observarse vasodilatación. También se observó bradicardia pero no requirió intervención. Dichos efectos fueron atribuidos al síndrome colinérgico observado, a veces, durante la infusión o inmediatamente después de la misma.

Tromboembolismo fue observado en pacientes que recibieron Irinotecán, pero no se ha determinado la causa específica de dicho síntoma.

Experiencia post-venta:

Los siguientes eventos han sido identificados durante el uso de Irinotecán en la práctica clínica. Se observaron casos de colitis complicada con ulceración, hemorragia, íleo, o infección. Hubo raros casos de deterioro renal y fallo renal agudo, generalmente en pacientes que presentaron infección y/o disminución de la volemia por toxicidades gastrointestinales severas. Se observaron raros casos de pancreatitis sintomática o elevación asintomática de enzimas pancreáticas.

También se han observado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas o anafilatoideas severas.

Sobredosificación:

En pruebas clínicas realizadas en EE.UU., Fase 1, se administraron dosis únicas de hasta 345 mg/m² de Irinotecán inyectable a pacientes con distintos tipos de cáncer. Dosis únicas de hasta 750 mg/m² se administraron en pruebas fuera de EE.UU. Las reacciones adversas en estos pacientes fueron similares a las observadas con el régimen y dosificación recomendados. No se conoce antídoto para la sobredosis con Irinotecán. Se procurará un máximo de cuidado para prevenir deshidratación debida a diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

Dosificación y Administración:

Dosis combinada:

Regímenes de dosis:

Irinotecán en combinación con 5-Fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina (LV).

Irinotecán debe ser administrado como infusión intravenosa durante 90 minutos (Ver Preparación de la infusión). Para todos los regímenes la Leucovorina debe ser administrada inmediatamente luego de la infusión de Irinotecán, con la administración de 5-Fluorouracilo luego de Leucovorina. En la tabla 1, se muestran los regímenes recomendados.

Tabla 1. Régimen de dosis combinada

| Régimen 1 Ciclo de 6 semanas con bolos de 5-FU/LV (prox. ciclo día 43) | Irinotecán Leucovorina 5-Fluorouracilo | 125 mg/m ² IV durante 90 min, día 1, 8, 15, 22 20 mg/m ² IV bolo día 1, 8, 15, 22 500 mg/m ² IV bolo día 1, 8, 15, 22 | | |
|---|---|---|--------------------------|--------------------------|
| | | Dosis de inicio y nivel de dosis modificada | | |
| | | Dosis de inicio | Dosis de nivel 1 | Dosis de nivel 2 |
| | Irinotecán Leucovorina 5-Fluorouracilo | 125 20 500 | 100 20 400 | 75 20 300 |
| Régimen 2 Ciclo de 6 semanas con inf de 5-FU/LV (prox. ciclo día 43) | Irinotecán Leucovorina 5-Fluorouracilo 5-Fluorouracilo | 180 mg/m ² IV durante 90 min. día 1, 15, 29 200 mg/m ² IV durante 2 h día 1, 2, 15, 16, 29, 30 400 mg/m ² IV bolo día 1, 2, 15, 16, 29, 30 600 mg/m ² IV durante 22 h día 1, 2, 15, 16, 29, 30 | | |
| | | Dosis de inicio y nivel de dosis modificada | | |
| | | Dosis de inicio | Dosis de nivel 1 | Dosis de nivel 2 |
| | Irinotecán Leucovorina 5-Fluorouracilo 5-Fluorouracilo | 180 200 400 600 | 150 200 320 480 | 120 200 240 360 |

No es posible recomendar una dosis para pacientes con bilirrubina mayor a 2 mg/dL, ya que no hay suficiente información para ello.

Es recomendado que los pacientes reciban una premedicación con agentes antieméticos. Se considerará la administración profiláctica o terapéutica de Atropina en pacientes que presenten síntomas colinérgicos (Ver Precauciones).

Modificación de dosis:

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para evitar intoxicaciones y deben ser evaluados previamente a cada tratamiento.

Las dosis de Irinotecán y 5-Fluorouracilo deben ser modificadas según las necesidades y tolerancia de cada paciente.

Basado en las dosis recomendadas descritas en la tabla 1, las dosis subsecuentes deben ser ajustadas como sugiere la tabla 2. Todas las modificaciones de dosis deben ser basadas en las peores toxicidades precedentes. Luego del primer tratamiento, los pacientes con diarrea deberán regresar a una función intestinal similar a la previa a dicho tratamiento, por al menos 24 horas sin necesitar medicación anti-diarreica, antes de la siguiente administración.

No se iniciará un nuevo ciclo hasta que los valores de toxicidad disminuyan a grado 1 ó menor; se deberá retrasar el tratamiento una o dos semanas para permitir la recuperación del paciente. Si el paciente no logra recuperarse, se evaluará la interrupción del tratamiento. Si no se presentan signos de toxicidad, el tratamiento con Irinotecán/5-Fluorouracilo/Leucovorina debe continuar hasta que el paciente presente una mejora clínica.

040610-05

La excreción biliar y urinaria acumulativa de Irinotecán y sus metabolitos (SN-38 y glucurónido SN-38) en un período de 48 horas después de la administración de Irinotecán en dos pacientes osciló desde aproximadamente 25% (100 mg/m²) a 50% (300 mg/m²).

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Geriátrica: La vida media terminal promedio para el Irinotecán fue de 6 horas en pacientes de 65 años de edad o mayores y 5.5 horas en pacientes menores de 65 años. El AUC₀₋₂₄ normalizada por la dosis para SN-38 en pacientes de 65 años como mínimo fue 11% más alto que en pacientes menores de 65 años. No se recomiendan cambios en la dosis y en la administración para pacientes geriátricos que reciben un tratamiento semanal. La farmacocinética de Irinotecán, administrado cada 3 semanas no fue estudiada en la población geriátrica; se recomendó disminuirla a dosis de inicio en pacientes mayores de 70 años de edad.

Pediátrica: La farmacocinética de Irinotecán no se ha estudiado en la población pediátrica.

Sexo: La farmacocinética de Irinotecán no estaría influenciada por el sexo.

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

Insuficiencia hepática: El clearance de Irinotecán se encuentra disminuido en pacientes con disfunción hepática, mientras que la exposición al metabolito activo SN-38 es elevada con respecto a pacientes con función hepática normal. La magnitud de dichos efectos es proporcional al grado de deficiencia hepática (medida del aumento de concentraciones enzimática y de bilirrubina total). Sin embargo, no se ha estudiado suficientemente la tolerancia a Irinotecán en pacientes con concentración de bilirrubina superior a 2 mg/dL, y por lo tanto no se pueden hacer recomendaciones acerca de la dosis de administración.

Insuficiencia renal: No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal en la farmacocinética de Irinotecán.

Interacciones medicamentosas:

No se han investigado formalmente las posibles interacciones de Irinotecán con otras medicaciones administradas concomitantemente.

5-Fluorouracilo y Leucovorina: En un estudio de fase I incluyendo Irinotecán, 5-Fluorouracilo, y Leucovorina en 26 pacientes con tumores sólidos, la disposición de Irinotecán no fue sustancialmente alterada cuando las drogas fueron coadministradas.

Sin embargo la C_{max} y AUC₀₋₂₄ de SN-38 (metabolito activo) se redujeron 14% y 8% respectivamente, cuando la administración de Irinotecán fue seguida de 5-Fluorouracilo y Leucovorina comparado con Irinotecán administrado como único agente, dicha secuencia de administración fue usada en estudios de combinación y es recomendada. No se llevaron a cabo estudios formales, *in vivo ó in vitro*, para evaluar la influencia de Irinotecán en la disposición de 5-Fluorouracilo y Leucovorina.

Anticonvulsivantes: La exposición de Irinotecán y su metabolito activo SN-38 fue sustancialmente reducida en pacientes adultos y pediátricos que recibían concomitantemente anticonvulsivantes que inducen la enzima CYP3A4 como Fenitoína, Fenobarbital o Carbamazepina. La dosis apropiada para estos pacientes no está formalmente definida. Las siguientes drogas son también inductoras de CYP3A4: Rifampicina, Rifabutina. Para aquellos pacientes que requieren tratamiento anticonvulsivante, se debe considerar el uso de medicamentos no inductores de enzima, por lo menos 2 semanas previas al comienzo del tratamiento con Irinotecán. La Dexametasona aparentemente no altera la farmacocinética de Irinotecán.

Hierba de San Juan: La Hierba de San Juan es un inductor de enzimas CYP3A4. La exposición del metabolito activo SN-38 es reducida en pacientes que reciben concomitantemente Hierba de San Juan; debe ser discontinuado al menos 2 semanas previas al primer ciclo de Irinotecán; y la Hierba de San Juan está contraindicada durante el tratamiento con Irinotecán.

Ketoconazol: Ketoconazol es un fuerte inhibidor de la enzima CYP3A4. Pacientes que recibieron concomitantemente Ketoconazol tuvieron exposición creciente de Irinotecán y su metabolito activo SN-38. Se debe discontinuar Ketoconazol una semana previa al tratamiento con Irinotecán.

Contraindicaciones:

Irinotecán está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la droga.

Advertencias:

Diarrea: Irinotecán inyectable puede inducir formas tempranas o tardías de diarrea que parecen ser mediadas por diferentes mecanismos. La diarrea temprana (ocurre durante la infusión o inmediatamente seguido a ella), es de tipo colinérgico, rara vez puede ser severa pero por lo general es pasajera. Puede estar acompañada por síntomas como rinitis, salivación excesiva, miosis, lagrimeo, diaforesis, enrojecimiento, e hiperperistaltismo intestinal que puede causar calambres abdominales; la diarrea temprana y otros síntomas colinérgicos pueden prevenirse o aliviarse con la administración de Atropina.

La diarrea tardía (que ocurre posteriormente a las 24 horas de administrado Irinotecán) puede ser prolongada y conducir a deshidratación, desequilibrio electrolítico y sepsis; y puede poner en riesgo la vida del paciente. La diarrea tardía debería ser tratada inmediatamente con Loperamida.

Los pacientes con diarrea severa deben ser cuidadosamente controlados y deben recibir líquido y reposición de electrolitos si se deshidratan; en caso de desarrollar ileo, fiebre o neutropenia severa, se debe administrar una terapia con antibióticos. Luego del primer tratamiento, se retrasarán las terapias semanales posteriores hasta regresar a una función intestinal similar a la previa a dicho tratamiento, por al menos 24 horas sin necesitar medicación anti diarreica. Si se produce una diarrea tardía de grado 2, 3 ó 4 tendrá que demorarse la administración de Irinotecán hasta que el paciente se recupere y las dosis posteriores deben ser disminuidas. (Ver Dosificación y Administración).

Neutropenia: En pacientes tratados con Irinotecán se informaron casos de muerte producida por sepsis, luego del tratamiento. Las complicaciones neutropénicas deben manejarse rápidamente con la administración del antibiótico. La terapia con Irinotecán debe interrumpirse temporariamente si se produce fiebre neutropénica o si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1000/mm³. Una vez que el paciente recupera un recuento de neutrófilos superior a 1000/mm³, las dosis subsecuentes de Irinotecán deben reducirse dependiendo del nivel de neutropenia observado.El uso del factor estimulante de colonias no es necesario rutinariamente pero es aconsejable su empleo en pacientes con neutropenia significante.

Pacientes con actividad reducida de la enzima UGT1A1:

Individuos que presentan actividad reducida de la enzima UGT1A1 tienen un riesgo mayor a presentar neutropenia seguida al inicio del tratamiento. Se deberá considerar una reducción de la dosis inicial de Irinotecán (ver Dosificación y Administración); sin embargo los resultados clínicos fueron variables y hubo pacientes que toleraron normalmente la dosis de inicio.

Hipersensibilidad: Se han observado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides.

Colitis/ileo: Se observaron casos de colitis complicada con ulceración, sangrado, ileo e infección.

Pacientes que experimenten ileo deben recibir inmediatamente terapia con antibiótico (ver Precauciones).

Deterioro renal/Fallo renal: Se han identificado raros casos de deterioro renal o fallo renal agudo, usualmente en pacientes que presentaron volemia disminuida debida a vómitos severos y/o diarrea.

Tromboembolismo: En pacientes recibiendo regímenes que contenían Irinotecán, se han observado eventos de tromboembolismo, sin embargo, no se determinó la causa específica de dichos eventos.

Embarazo: Irinotecán puede causar daño fetal cuando se lo administra a una embarazada. La radiactividad del ¹⁴C-Irinotecán atraviesa la placenta de ratas cuando se lo administra por vía intravenosa (10 mg/kg). La administración de 6 mg/kg/día de Irinotecán intravenoso en ratas y conejos durante el período de organogénesis, es embriotóxico, caracterizado por pérdida postimplante y disminución del número de fetos vivos. Irinotecán fue teratogénico en ratas a dosis mayores a 1,2 mg/kg/día y en conejos a dosis mayores a 6,0 mg/kg/día. Los efectos teratogénicos incluyen una variedad de anomalidades externas, viscerales y esqueléticas.

No se han efectuado adecuados estudios en mujeres embarazadas. Si la droga debe ser usada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento la misma debe ser alertada acerca de los posibles riesgos sobre el feto. Las mujeres en período de fertilidad deben ser advertidas al inicio del tratamiento con Irinotecán sobre la necesidad de evitar el embarazo.

Precauciones:

Generales:

Cuidado en el sitio de inyección:

Irinotecán es administrado por infusión intravenosa. Deberá evitarse la extravasación, y el sitio de la inyección deberá ser observado para detectar posibles signos de inflamación. Si ocurriera extravasación se deberá enjuagar el sitio con agua estéril y se recomienda colocar hielo.

Medicación previa con antieméticos:

Irinotecán es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de Dexametasona dados junto con otro tipo de agente antiemético, tal como un bloqueador 5-HT3 (Ondansetrón o Granisetron). Los agentes antieméticos deberían ser dados el día del tratamiento, comenzando por lo menos 30 minutos antes de la administración de Irinotecán. Los médicos deberían tomar en consideración también, el proveer a los pacientes un régimen antiemético (ej: Proclorperazina) para un uso posterior si es necesario.

Tratamiento de síntomas colinérgicos:

La administración de 0,25 a 1 mg de Atropina intravenosa o subcutánea (salvo que esté contraindicado para el paciente) se considerará en pacientes que experimenten rinitis, salivación excesiva, miosis, lagrimeo, diaforesis, enrojecimiento, calambres abdominales o diarrea temprana (producida dentro de las 24 horas posteriores a la administración de Irinotecán). Se espera que estos efectos ocurran más frecuentemente con dosis elevadas de Irinotecán.

Pacientes en riesgo especial:

Los médicos deberán tener particular precaución al controlar los efectos de Irinotecán en pacientes de edad avanzada (≥65 años) y en pacientes que hubieran recibido previamente irradiación pélvica abdominal.

No fue establecido el uso de Irinotecán en pacientes con disfunción hepática significativa. En estudios clínicos, Irinotecán no fue administrado a pacientes con un nivel de bilirrubina sérica >2.0 mg/dL, o transaminasas >3 veces el límite superior normal si no existe metástasis hepática; o transaminasas >5 veces el límite superior normal si existe metástasis hepática. En estudios clínicos de dosis semanal, los pacientes con niveles de bilirrubina entre 1,0 y 2,0 mg/dL, presentaron mayor posibilidad de experimentar neutropenia de grado 3-4 en el primer ciclo de tratamiento; que aquellos pacientes con niveles de bilirrubina menores a 1,0 mg/dL (50% vs. 18%).

Pacientes con deficiente glucuronidación de bilirrubina, como aquellos que presentan síndrome de Gilbert, pueden presentar mayor riesgo de mielosupresión cuando son tratados con Irinotecán.

Se sabe que el Ketoconazol, los anticonvulsivantes inductores de enzima, y la Hierba de San Juan presentan interacción con Irinotecán (Ver Interacciones medicamentosas).

Información para el paciente:

Los pacientes deberán ser informados de los efectos tóxicos esperados de Irinotecán, particularmente sus manifestaciones gastrointestinales, tales como náusea, vómitos, calambres intestinales, diarrea e infección. El paciente deberá ser advertido para disponer de inmediato Loperamida y comenzar el tratamiento por diarrea tardía (la cual ocurre más de 24 horas posteriores a la administración de Irinotecán) en el primer episodio de deposiciones escasamente moldeadas o sueltas, o al manifestarse movimientos intestinales, más frecuentes de lo normalmente esperado por el paciente.

Un régimen de dosificación para Loperamida usada en pruebas clínicas consistió en lo siguiente: 4 mg al primer comienzo de diarrea tardía y luego 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente no presente más diarrea durante por lo menos 12 horas.

(Nota: Este régimen de dosificación excede las recomendaciones usuales de dosificación para Loperamida). Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de Loperamida cada 4 horas. No se recomiendan premedicación con Loperamida.

Deberá evitarse el uso de drogas con propiedades laxantes debido al potencial de exacerbación del cuadro de diarrea. Los pacientes deberán informar al médico ante la aparición de diarrea, deposiciones oscuras o sanguinolentas, síntomas de deshidratación, tales como desmayo, aturdimiento o mareos, imposibilidad de ingerir líquidos por la boca debido a náuseas o vómitos, imposibilidad de controlar la diarrea por más de 24 horas, fiebre o evidencias de infección cuando se observen luego de la terapia con Irinotecán. Los pacientes deberán ser alertados acerca de la posibilidad de alopecia.

Pruebas de laboratorio:

Antes de cada dosis de Irinotecán, se recomienda el recuento de glóbulos blancos con recuento diferencial, determinación de hemoglobina, y recuento de plaquetas.

Interacciones medicamentosas:

Los efectos adversos de Irinotecán, tales como mielosupresión y diarrea, podrían ser exacerbados por otros agentes que tengan efectos adversos similares.

Los pacientes que hubieran recibido previamente irradiación abdominal/pélvica presentan mayor riesgo de sufrir mielosupresión severa después de la administración de Irinotecán. Si bien la administración conjunta de Irinotecán con la irradiación no ha sido adecuadamente estudiada, no se recomienda esta aplicación.

Se ha reportado linfocitopenia en pacientes recibiendo Irinotecán, y es posible que la administración de Dexametasona como profilaxis antiemética pueda aumentar la probabilidad de este efecto. Sin embargo, no se han observado infecciones oportunistas serias y ninguna complicación ha sido atribuida específicamente a linfocitopenia. También se ha informado hiperglucemia en pacientes recibiendo Irinotecán. Usualmente esto ha sido observado en pacientes con una historia de diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa previamente a la administración de Irinotecán. Es probable que Dexametasona, administrada como profilaxis antiemética, haya contribuido con la hiperglucemia en algunos pacientes. La incidencia de acatasia en pruebas clínicas fue mayor (8,5%) cuando se administró en el mismo día Proclorperazina e Irinotecán que la observada cuando la misma droga se administró en días diferentes (1,3%). Sin embargo, el 8,5% de incidencia de acatasia está dentro del rango informado cuando se administra Proclorperazina como una medicación previa al uso de otras quimioterapias. Es de esperar que el uso de laxantes durante la terapia con Irinotecán empeore la incidencia o severidad de la diarrea, pero esto no ha sido estudiado.

En vista del riesgo potencial de deshidratación secundaria al vómito y/o diarrea inducida por Irinotecán, el médico quizás prefera suspender los diuréticos durante la dosis de Irinotecán y sin dudas, en los períodos de vómito y/o diarrea.

Se han informado con menor frecuencia hemorragias pequeñas en aquellos pacientes tratados con Irinotecán que han recibido Warfarina. Los datos no parecen demostrar propensión a mayor sangrado cuando se administra Irinotecán con Warfarina respecto del observado en pacientes tratados con Warfarina únicamente.

Interacción droga-Análisis de laboratorio:

No se conocen interacciones entre Irinotecán y análisis de laboratorio.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la fertilidad:

No se llevaron a cabo estudios prolongados de carcinogenicidad con Irinotecán. Sin embargo, se administró a ratas una dosis intravenosa de 2 mg/kg ó 25 mg/kg de Irinotecán una vez por semana durante 13 semanas con una subsecuente observación durante 91 semanas. Bajo estas condiciones, Irinotecán no fue carcinogénico. Ni Irinotecán ni SN-38 demostraron ser mutágenos en el ensayo *in vitro* de Ames. Irinotecán fue clastogénico tanto *in vitro* (aberraciones de cromosoma en células ováricas de hámster de China), como *in vivo* (ensayo de micronúcleo en ratón). No se observaron efectos adversos significativos sobre la fertilidad y rendimiento general reproductivo después de la administración intravenosa de Irinotecán en dosis de hasta 6 mg/kg/día a ratas y conejos. Sin embargo, se observó atrofia de los órganos reproductivos masculinos después de dosis diarias múltiples, tanto en roedores a dosis de 20 mg/kg como en perros a dosis de 0,4 mg/kg (ver Advertencias).

Embarazo: Categoría D (ver Advertencias).

Lactancia:

Se recomienda suspender la lactancia cuando se recibe tratamiento con Irinotecán, ya que muchas drogas son excretadas por leche humana; y debido al potencial riesgo de reacciones adversas serias en lactantes.

Uso Pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Irinotecán en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

Debido al mayor riesgo de diarrea tardía, pacientes mayores a 65 años deben ser monitoreados de cerca. La dosis de inicio en pacientes mayores a 70 años para una dosis cada 3 semanas debe ser de 300 mg/m² (ver Dosis y Administración).

Reacciones adversas:

Terapia combinada de primera línea:

Un total de 955 pacientes con cáncer matastásico colon rectal recibieron regímenes recomendados de Irinotecán en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina, 5-Fluorouracilo/Leucovorina ó Irinotecán como monoterapia. En dos estudios de fase 3, 370 pacientes recibieron Irinotecán en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina, 362 pacientes recibieron únicamente 5-Fluorouracilo/Leucovorina, y 223 pacientes recibieron Irinotecán como monoterapia.

En el primer estudio, 49 (7,3%) pacientes murieron dentro de los 30 días al último tratamiento: 21 (9,3%) recibieron Irinotecán en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina, 15 (6,8%) recibieron 5-Fluorouracilo/Leucovorina y 13 (5,8%) recibieron Irinotecán solamente. Muerte potencialmente relacionada al tratamiento ocurrió en 2 (0,9%) pacientes que recibieron Irinotecán en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina, 3 (1,4%) pacientes que recibieron 5-Fluorouracilo/Leucovorina y 2 (0,9%) pacientes que recibieron Irinotecán solamente. Muertes dentro de los 60 días del primer tratamiento por diferentes causas se reportaron en 15 (6,7%) pacientes que recibieron Irinotecán en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina, 16 (7,3%) pacientes que recibieron 5-Fluorouracilo/Leucovorina y 15 (6,7%) pacientes que recibieron Irinotecán solamente. Interrupciones del estudio debido a eventos adversos fueron reportados para 17 (7,6%) pacientes que recibieron Irinotecán en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina, 14 (6,4%) pacientes que recibieron 5-Fluorouracilo/Leucovorina y 26 (11,7%) pacientes que recibieron Irinotecán solamente. En el segundo estudio, 10 (3,5%) pacientes murieron dentro de los 30 días del último tratamiento: 6 (4,1%) recibieron Irinotecán en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina y 4 (2,8%) recibieron 5-Fluorouracilo/Leucovorina. Ocurrió una muerte potencialmente relacionada al tratamiento en un paciente que recibió Irinotecán en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina (0,7% por sepsis neutropénica).

Muertes dentro de los 60 días del primer tratamiento por diferentes causas se reportaron en 3 (2,1%) pacientes que recibieron Irinotecán en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina y 2 (1,4%) pacientes que recibieron 5-Fluorouracilo/Leucovorina. Interrupciones del estudio debido a eventos adversos fueron reportados para 9 (6,2%) pacientes que recibieron Irinotecán en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina y 1 (0,7%) paciente que recibió 5-Fluorouracilo/Leucovorina.

Los eventos adversos más significativos para pacientes que recibieron terapia a base de Irinotecán fueron diarrea, náusea, vómitos, neutropenia, y alopecia. Los eventos adversos más significativos para pa-

cientes que recibieron terapia de 5-Fluorouracilo/Leucovorina fue diarrea, neutropenia, fiebre neutropénica, y mucositis. En el primer estudio se observaron neutropenia grado 4, fiebre neutropénica, y mucositis con menos frecuencia con Irinotecán/5-Fluorouracilo/Leucovorina semanalmente que con administración mensual de 5-Fluorouracilo/Leucovorina.

Terapia con agente simple de segunda línea:

Dosis semanal:

En tres estudios clínicos, 304 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto que había recurrido o progresado siguiendo terapia en base a 5-Fluorouracilo fueron tratados con Irinotecán.

17 de los pacientes murieron dentro de los 30 días de la administración de Irinotecán; en 5 casos (1,6%), las muertes fueron potencialmente relativas a la droga. Estos 5 pacientes experimentaron una constelación de sucesos médicos que incluyeron efectos conocidos para el Irinotecán.

Uno de estos pacientes murió por sepsis neutropénica sin fiebre.

La fiebre neutropénica ocurrió en otros 9 pacientes (3,0%); estos pacientes se recuperaron con cuidados de apoyo. 119 (39,1%) de los 304 pacientes fueron hospitalizados un total de 156 veces; en 81 pacientes (26,6%) por hechos relacionados con la administración de Irinotecán. Las razones primarias de hospitalización relacionada con la droga fueron diarrea, con o sin náusea y/o vómitos (18,4%); neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y/o fiebre (8,2%); y náusea y/o vómitos (4,9%). Los ajustes en la dosis fueron efectuados durante el ciclo del tratamiento y en los ciclos posteriores, en base a la tolerancia individual del paciente. La primera dosis de por lo menos un curso de Irinotecán se redujo para 67% de los pacientes que comenzaron los estudios a una dosis inicial de 125 mg/m². Las reducciones de dosis dentro del curso se requirieron para 32% de los cursos iniciados al nivel de dosis de 125 mg/m². Las razones más comunes para reducción de la dosis fueron diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. 13 (4,3%) de los pacientes suspendieron el tratamiento con Irinotecán a causa de efectos adversos.

Dosis cada 3 semanas:

En un total 535 pacientes con cáncer metastásico colon rectal cuya enfermedad había recurrido o progresado siguiendo terapia en base a 5-Fluorouracilo en dos estudios de fase 3: 316 pacientes recibieron Irinotecán, 129 recibieron 5-Fluorouracilo y 90 recibieron cuidados de soporte. 11 (3,5%) pacientes tratados con Irinotecán murieron dentro de los 30 días del tratamiento. En tres casos (1%) las muertes se relacionaron potencialmente con el tratamiento y fueron atribuidos infección neutropénica, diarrea grado 4 y astenia respectivamente. Un (0,8%) paciente tratado con 5-Fluorouracilo murió dentro de los 30 días del tratamiento; atribuida a diarrea grado 4.

Hospitalización debida a eventos adversos serios (relacionados o no con el tratamiento en estudio) ocurrieron en el 60% (188/316) de los pacientes que recibieron Irinotecán, 63% (57/90) que recibieron cuidados de soporte y 39% (50/129) de los pacientes que recibieron 5-Fluorouracilo. El 8% de los pacientes tratados con Irinotecán y el 7% tratados con 5-Fluorouracilo interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

En los 316 pacientes tratados con Irinotecán, los eventos adversos clínicamente significativos fueron: diarrea (84%), alopecia (72%), náusea (70%), vómitos (62%), síntomas colinérgicos (47%) y neutropenia (30%).

En líneas generales se pueden describir los siguientes eventos adversos:

- *Gastrointestinales:* Diarrea, náuseas y vómitos han sido efectos adversos comunes después del tratamiento con Irinotecán, pudiendo ser severos. Usualmente náuseas y vómitos ocurrieron durante o seguidos a la infusión de Irinotecán. El tiempo medio de manifestación de diarrea tardía fue de 5 días después de administrarse Irinotecán para estudios que evaluaron dosis cada 3 semanas; para estudios que evaluaron dosis semanal, el tiempo medio fue de 11 días. En los pacientes que inician tratamiento con una dosis de 125 mg/m², la duración media de la diarrea de cualquier grado fue de 3 días. Entre los pacientes tratados con la dosis semanal de 125 mg/m² que experimentaron diarrea grado 3 ó 4, la duración media de todo el episodio fue de 7 días. Algo mayor ha sido la frecuencia de diarrea tardía grado 3 ó 4 en pacientes con un tratamiento inicial de 125 mg/m², comparado con aquellos pacientes que recibieron una dosis inicial de 100 mg/m² (34% vs. 24%). La frecuencia de la diarrea tardía grados 3 ó 4 fue significativamente mayor en pacientes mayores de 65 años que en pacientes menores de 65 años. (39,8% vs. 23,4%) . En uno de los estudios de tratamiento con dosis semanal la frecuencia de la diarrea tardía grados 3 y 4 fue significativamente mayor en los hombres que en las mujeres (43,1% vs. 15,6%). No obstante no hubo diferencias según el sexo en la frecuencia de la diarrea tardía de grados 3 y 4 en los otros dos estudios. Se observó asociado a la administración de Irinotecán ulceración del colon, a veces con sangrado gastrointestinal.

- *Hematológicas:* Irinotecán por lo general provocó neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia) y anemia. La trombocitopenia grave fue poco común. En estudios que evaluaron administración semanal la frecuencia de la neutropenia de grado 3 ó 4 fue significativamente mayor en pacientes que recibieron irradiación previa comparado con los que no recibieron irradiación (48% vs. 24%); para los mismos estudios, se observó mayor probabilidad de neutropenia grado 3-4 en el primer ciclo en aquellos pacientes con niveles basales de bilirrubina superior a 1,0 mg/dL (50% vs. 18%).

No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de neutropenia grado 3-4 con respecto a la edad o género. En estudios de tratamiento semanal, la fiebre neutropénica (neutropenia de grado 4 y fiebre de grado 2 ó mayor) se manifestó en el 3% de los pacientes; 6% de los pacientes recibieron G-CSF para el tratamiento de la neutropenia.

La anemia grado 3 ó 4 se observó en 7% de los pacientes recibiendo un tratamiento semanal. Se practicaron transfusiones de sangre en el 10% de los pacientes.

- *Organismo en general:* Astenia, fiebre y dolor abdominal, han sido las reacciones adversas más comunes de este tipo.

- *Síntomas colinérgicos:* Los pacientes pueden presentar síntomas colinérgicos de rinitis, salivación excesiva, miosis, lagrimeo, diaforesis, enrojecimiento, e hiperperistaltismo intestinal que puede causar calambres abdominales y diarrea temprana. Si dichos síntomas ocurren, se manifiestan durante la infusión o inmediatamente luego de la misma. Se piensa que estos síntomas están relacionados a la actividad anticolinesterásica del Irinotecán y ocurren con más frecuencia a altas dosis de Irinotecán.

- *Hepáticas:* En estudios clínicos que estudiaron dosis semanal, se observaron anomalidades enzimáticas del hígado grado 3 ó 4 en menos del 10% de los pacientes. Esto se produce típicamente en pacientes con metástasis conocidas en hígado.