

## C.P.T. 11 Irinotecan Clorhidrato 100 mg

<p>SOLUCIÓN INYECTABLE</p>	
<p>VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA</p>	<p>INDUSTRIA ARGENTINA</p>

**PRESENTACIONES:** 1, 2, 3, 4 y 5 frasco ampollas para la venta al público y 10, 25, 50 y 100 frasco ampollas para uso exclusivo de hospitales. En los últimos el estuche estará cruzado con un cartel que diga: USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

**DESCRIPCIÓN:** Cada frasco ampolla contiene: Irinotecan Clorhidrato 100 mg **FORMULA CUALL-CUANTITATIVA por ml inyectable:**

Irinotecan Clorhidrato (Trihidrato).....	20,00 mg
Sorbitol.....	45,00 mg
Ácido Láctico.....	0,90 mg
Agua para inyección c.s.p. ....	1,00 ml

<b>ADVERTENCIAS:</b>
<b>1.- La inyección de C.P.T. 11 debería ser administrada sólo bajo la supervisión de un profesional médico que tenga experiencia en el uso de agentes quimioterapéutico del cáncer. El control apropiado de las diferentes complicaciones que pudieren surgir sólo resulta posible cuando se encuentran disponibles los diamantes diagnóstico así como las instalaciones para llevar a cabo los tratamientos correspondientes.</b>
<b>2.- C.P.T. 11 puede inducir formas tempranas y tardías de diarrea que parecen ser mediatizadas por diferentes mecanismos. Ambas formas de diarrea pueden ser severas. La "diarrea temprana" puede ocurrir durante o dentro de las 24 (veinticuatro) horas de la administración de C.P.T. 11, pudiendo ser precedida por quejas producto de diaforesis y calambres abdominales y puede observarse una mejoría con atropina. La "diarrea tardía", que puede producirse transcurridas más de 24 (veinticuatro) horas luego de la administración de C.P.T. 11, puede ser más prolongada y puede conducir a una deshidratación y a un desequilibrio de electrolitos lo cual puede traer aparejado serios riesgos para la vida normal de la persona. La diarrea tardía debería ser tratada con celeridad con loperamida; los pacientes con diarrea severa deberían ser monitoreados con gran cuidado. Hay que darles líquido y lograr el reemplazo de electrolitos si se han deshidratado (ver "ADVERTENCIAS"). En caso de producirse una diarrea severa, debería interrumpirse la administración de C.P.T. 11.</b>
<b>3.- Pueden observarse casos de mielosupresión (ver "ADVERTENCIAS").</b>

**DESCRIPCIÓN:** La inyección de C.P.T. 11 (es decir la inyección de clorhidrato de irinotecan) es un agente antineoplásico de la clase I inhibidora de la topoisomerasa. C.P.T. 11 es provisto en la forma de solución acuosa clara, estéril y de color amarillo pálido. Se presenta en frascos con un contenido de 5ml, de dosis única, de 100 mg. Cada ml de solución contiene: 20 mg de clorhidrato de irinotecan (sobre la base de la sal de trihidrato), 45 mg de sorbitol y 0,9 mg de ácido láctico. El pH de la solución ha sido ajustado a 3,5 (rango: 3.0 a 3.8) con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico. C.P.T. 11 ha sido elaborado para ser diluido con inyección de Dextrosa al 5%, antes de la infusión por vía intravenosa. El diluyente preferido ha sido la inyección de Dextrosa al 5%.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA:** C.P.T. 11 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 líneas únicas. Irinotecan, y su metabolito activo SN-38, se enlazan al complejo topoisomerasa I - ADN e impide la religadura de estas roturas reversibles de líneas únicas. La investigación actual sugiere que la citotoxicidad de irinotecan se debe al daño de ADN de doble línea producido durante el transcurso de la síntesis del ADN cuando los enzimas repetidores interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa 1, el ADN y, ya sea, irinotecano SN-38. Las células mamarias no pueden reparar eficientemente estas roturas de doble línea. Irinotecan sirve como un precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38. SN-38 se forma a partir de irinotecan por un clivaje mediatizado por la carboxilesterasa del enlace carbamato existente entre la porción de camptotecina y la cadena lateral de dipiperidina. SN-38 es aproximadamente 1000 veces tan potente como irinotecan como un inductor 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 de SN-38 relativa a irinotecan varía de 2 a 2000 veces. No obstante, el área plasmática bajo los valores de la concentración versus la curva de tiempo (AUC), para el caso de SN-38, es de 2° a 3°, de irinotecan y SN-38 es de 95°, unidos a las proteínas plasmáticas, comparados con los aproximadamente 50°, unidos a las proteínas plasmáticas para irinotecan (ver "FARMACOCINETICA"). Aún se desconoce cuál es la contribución precisa de SN-38 a la actividad de irinotecan. Tanto irinotecan como SN-38 existen en una forma de lactona activa y en una forma inactiva del anión del ácido hidroxí-. Existe un equilibrio pH dependiente tal entre esas dos formas que un pH ácido promueve la formación de la lactona, mientras que un pH más básico favorece la forma de anión del ácido hidroxí-. La administración de irinotecan ha resultado en una actividad antitumoral en los ratones que padecían cáncer de origen roedor y en xenoinjertos de diversos tipos histológicos.

**FARMACOCINÉTICA:** Luego de la infusión intravenosa de irinotecan en humanos, las concentraciones plasmáticas de irinotecan declinan de una manera multiexponencial, con una vida media de eliminación terminal media de alrededor de 06 (seis) horas. La vida media de eliminación terminal media correspondiente al metabolito activo SN-38 es de alrededor de 10 (diez) horas. Las vidas medias de las formas (activas) de la lactona de irinotecan y de SN-38 han resultado ser similares a aquellos correspondientes a irinotecan y SN-38 totales debido a que las formas de la lactona y del ácido hidroxí- se encuentran en equilibrio. Superado el rango de dosis de 50 a 350 mg/m<sup>2</sup> la 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 01 (una) hora con posterioridad a la finalización de una infusión de 90 (noventa) minutos de irinotecan. Irinotecan exhibe un moderado enlace proteico plasmático (de 30% a 60%). SN-38 está más unido a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente un 95%). La proteína plasmática a la cual con mayor frecuencia se unen irinotecan y SN-38 es la albúmina.

<b>Referencias:</b>
<b>C<sub>max</sub></b> , Concentración Plasmática Máxima
<b>AUC<sub>0-24</sub></b> , Área analizada bajo la curva de comparación tiempo - concentración plasmática

(tiempo: de 0 a 24 hs.) Luego de concluida una infusión de 90 minutos

<b>t<sub>1/2</sub></b> , Vida media de eliminación terminal
<b>V<sub>d</sub>area</b> , Volumen de distribución de la fase de eliminación terminal
<b>CL</b> , Clearance sistémico total

**Metabolismo y Excreción:** La conversión metabólica de irinotecan al metabolito activo SN-38 es mediatizada por enzimas de la carboxilesterasa y fundamentalmente tiene lugar en el hígado. SN-38 posteriormente experimenta la conjugación para formar un metabolito glucoronido. El metabolito glucoronido 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*. No ha quedado del todo claro cuáles la disposición de irinotecan en humanos. La excreción urinaria de irinotecan es del 11% al 20%; en SN-38, <1%, y en el metabolito glucoronido de SN-38, 3%. La excreción biliar y urinaria acumulativas de irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y el glucoronido de SN-38), durante el término de 48 (cuarenta y ocho) horas con posterioridad a la administración de irinotecan, en dos pacientes, variaron entre aproximadamente el 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) y el 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).

**Farmacocinética en Poblaciones Especiales:**
**Gerátricas:** La vida media terminal de irinotecan resultó ser de 6,0 horas en pacientes mayores de 65 años, y de 5,5 horas en pacientes menores a esa edad. El AUC<sub>0-24</sub> dosis normalizado para SN-38 en aquellos pacientes que tenían, por lo menos, 65 años fue 11% mayor que el observado en los pacientes con menos de 65 años. No se observaron cambios en la dosificación. En tal sentido, se recomienda la administración de este producto a pacientes geriátricos.
**Pediátricas:** No se ha procedido a estudiar la farmacocinética de irinotecan en la población pediátrica.
**Sexo:** En apariencia, 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:** Formalmente, no se ha llevado a cabo ningún estudio respecto de la influencia que ejerce insuficiencia hepática sobre las características farmacocinéticas de irinotecan y sus metabolitos. Entre aquellos pacientes que registraban afecciones tumorales hepáticas (la mayoría) los valores del AUC de irinotecan y SN-38 resultaron ser algo superiores a los valores observados en los pacientes sin metastásis hepática. En el caso de los pacientes con metastásis hepática, sin haberse registrado por ello una disminución en la función hepática, no se recomienda ningún cambio en la administración y en la dosis a suministrar.
**Insuficiencia Renal:** No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de irinotecan.
**Interacciones entre las Drogas:** Formalmente, no se llevó a cabo ninguna clase de investigación sobre las posibles interacciones farmacocinéticas de irinotecan con otros medicamentos administrados en forma concomitante.

**ESTUDIOS CLÍNICOS:** En los estudios de la fase "1" de la inyección de irinotecan la dosis de mayor tolerancia como único agente en el tratamiento de los pacientes con tumores fue de 120 a 150 mg/m<sup>2</sup> cuando se la administró una (01) vez a la semana durante el término de 04 (cuatro) semanas, seguido por un período de descanso de 02 (dos) semanas de duración. Las toxicidades dosis-limitadoras fueron la diarrea y la neutropenia. En un estudio, el uso del factor estimulador de la colonia de granulocitos (G-CSF) pareció incrementar la dosis tolerada de 120 a 145 mg/m<sup>2</sup>. Los datos provenientes de estudios clínicos de un agente único de la fase "2" a róttulo abierto que implicaron el análisis de un total de 304 pacientes en 59 centros avalaron el uso de irinotecan en el tratamiento de pacientes con cáncer metastático del colon o del recto que ha sido recurrente o progresado luego del tratamien- to con una terapia basada en la administración de fluorouracil (5-FU). Estos estudios fueron diseñados para evaluar la frecuencia de respuesta tumoral y no proporcionan ninguna información sobre el verdadero beneficio clínico, tal como el efecto existente sobre los síntomas de supervivencia y de aquellos relacionados con la enfermedad. Durante el transcurso de cada uno de los estudios efectuados, se procedió a administrar irinotecan en cursos repetidos de 06 (seis) semanas de duración a través de una infusión intravenosa de 90 (noventa) minutos, 01 (una) vez a la semana durante el término de 04 (cuatro) semanas, seguido de un período de descanso de 02 (dos) semanas. En estas investigaciones, las dosis iniciales de irinotecan se ubicaron en 100, 125 ó 150 mg/m<sup>2</sup>. No obstante, la dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> demostró ser poco tolerable (se registraron frecuencias inaceptablemente elevadas de diarrea tardía, grado "4" así como de neutropenia febril). El estudio "1" incluyó a 48 pacientes y se realizó bajo el auspicio de diversos centros regionales hospitalarios de investigación. El estudio "2" fue un estudio multicéntrico llevado a cabo por el "North Central Cancer Treatment Group". La totalidad de los 90 pacientes que participaron de este estudio "2" recibieron una dosis inicial de 125 mg/m<sup>2</sup>. El estudio "3" se caracterizó por ser un estudio multicéntrico que incluyó 166 pacientes provenientes de 30 instituciones. La dosis inicial del estudio "3" fue de 125 mg/m<sup>2</sup> pero, luego, fue reducida a 100 mg/m<sup>2</sup> debido a que la toxicidad observada al administrarse 125 mg/m<sup>2</sup> fue percibida como que resultaba ser superior a aquella comprobada en los estudios realizados con anterioridad a este estudio "3". En estos estudios, todos los pacientes presentaban cáncer colorectal metastático y la mayoría registraba la enfermedad que había sido recurrente o progresado luego del tratamiento con una terapia basada en la administración de fluorouracil (5-FU). A continuación, podemos observar los resultados de los estudios individuales:

ESTUDIO N°				
	1	2	3	
Número de pacientes	43	90	64	102
Dosis (mg/m <sup>2</sup> /sem x 24)	125*	125	125	100
Hombres	54	64	50	49
Edad < 65 años (%)	54	54	64	54
<b>Origen étnico:</b>				
Bianco	79.2	95.6	81.3	91.2
Afro-estadounidense	12.5	4.4	10.9	4.9
Hispano	8.3	0.0	7.8	2.0
Oriental Asiático	0.0	0.0	0.0	2.0
Condición de				
Rendimiento 0%	6.0	3.8	5.9	4.4
Condición de				
Rendimiento 1%	3.8	4.8	3.3	5.1
Condición de				
Rendimiento 2%	2.0	1.4	8.0	5.0
Antes de la terapia con 5-FU (5)				
Comprobación de enf.				

metastásica	81.3	65.5	73.4	67.7
<6 meses luego del ady. <6 meses luego del Ady.	14.6	6.7	26.6	27.5
	2.1	15.6	0.0	2.0
	2.1	12.2	0.0	2.9
Clasificación desconocida				
Tumor primario (%)				
Colon	100	71	89	37
Recto	0	29	11	3
Número de cursos	3.5	3.0	3.0	3.0
Intensidad media de la Objetiva (%)	6.2	5.0	6.1	5.4
(95%CI)	30.8	13.3	14.1	7.8
19.3 - 32.3	6.3 - 20.4	5.5 - 22.6	2.6 - 13.1	
Tiempo de respuesta (meses medios)	2.6	2.1	2.8	2.8
Duración de la respuesta (meses medios)	6.4	5.9	5.6	6.2
Supervivencia (media, en meses)	10.4	8.1	10.7	9.3

\*Ningún paciente recibió 150 mg/m<sup>2</sup> como dosis inicial 2/22.2" respondieron a irinotecan.
†Dosis total administrada en un curso - 6 (número de semanas en un curso).
‡Se produjeron 2/334 respuestas completas; el remanente fue respuestas parciales.
En el análisis de "intención de tratamiento" de los datos recolectados a través del transcurso de los tres estudios, 193 de los 304 pacientes estudiados comenzaron la terapia en la dosis inicial recomendada de 125 mg/m<sup>2</sup>. Entre estos 193 pacientes se observaron 2 respuestas completas y 27 respuestas parciales para una frecuencia de respuesta total del 15.0% (con un intervalo deconfianza (CI) del 95%, 10.0% a 20.1%) en esta dosis inicial. Una frecuencia de respuesta considerablemente más baja fue observada con una dosis inicial de 100 mg/m<sup>2</sup>. La mayor parte de las respuestas fueron observadas dentro del transcurso de las primeras dos semanas de la terapia y todas las respuestas, salvo una, fueron observadas hacia el cuarto curso de estudio (una respuesta fue observada luego de concluido el octavo curso de estudio). La duración (media) de la respuesta para los pacientes que empezaron la terapia cuando la administración de una dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> fue de 5,8 meses (rango: 2,6 a 15,1 meses). Las frecuencias de respuesta a irinotecan fueron similares en hombres y mujeres y entre los pacientes mayores y menores de 65 años. Además, las frecuencias resultaron ser similares en los pacientes con cáncer de colon o de recto y los pacientes con sitios metastáticos únicos o múltiples. La frecuencia de respuesta fue del 18.5% en aquellos pacientes con una condición de rendimiento de 0, y del 7.6% en pacientes con una condición de rendimiento de 1 ó 2. No se estudiaron los pacientes con una condición de rendimiento de 3 ó 4. Más de la mitad de aquellos pacientes que había evidenciado respuestas frente a la administración de irinotecan no habían respondido al tratamiento basado en el suministro de 5-FU, ante la existencia de una enfermedad metastática. Los pacientes que se habían sometido a una irradiación previa en la zona de la pelvis también registraron respuestas frente a la administración de irinotecan a aproximadamente la misma frecuencia que aquella correspondiente a los pacientes que no habían recibido ninguna irradiación previa.

**INDICACIONES Y USO:**

Se receta la inyección de irinotecan para el tratamiento de aquellos pacientes con carcinoma del colon o del recto, cuya enfermedad ya había sido recurrente o progresada luego del tratamiento con una terapia basada en la administración de fluorouracil (5-FU).

**CONTRAINDICACIONES:** Irinotecan es contraindicado en el caso de aquellos pacientes con comprobada hipersensibilidad a la droga.

**ADVERTENCIAS:**

**Diarrea:** La inyección de irinotecan puede inducir formas tempranas y tardías de diarrea que parecen ser mediatizadas por diferentes mecanismos. La "diarrea temprana" (que puede ocurrir durante o dentro de las 24 (veinticuatro) horas de la administración de irinotecan) es colinérgica por naturaleza. Puede ser severa si bien, por lo general, resulta ser transitoria. Asimismo, puede verse precedida por quejas producto de diaforesis y calambres abdominales y puede observarse una mejoría con atropina (ver "PRECAUCIONES"). **Generalidades:** acerca de las recomendaciones a tener en cuenta al administrarse atropina). La "diarrea tardía", que puede producirse transcurridas más de 24 (veinticuatro) horas luego de la administración de irinotecan, puede ser más prolongada y puede conducir a una deshidratación y a un desequilibrio de electrolitos lo cual puede traer aparejado serios riesgos para la vida normal de la persona. La diarrea tardía debería ser tratada con celeridad con loperamida (ver "PRECAUCIONES", información para los pacientes acerca de las recomendaciones a tener en cuenta al administrarse loperamida). Asimismo, los pacientes con diarrea severa deberían ser monitoreados con gran cuidado. Hay que darles líquido y lograr el reemplazo de electrolitos si se han deshidratado. La diarrea grado "3", según el "National Cancer Institute" (NCI), es definida como un aumento de 7 a 9 de materia fecal diaria, o incontinencia, o con severos calambres. Además, para el CI, la diarrea grado "4" es definida como un aumento de ≥ materia fecal diaria, o materia fecal con sangre, cuyo tratamiento requiere apoyo parenteral. En caso de registrarse diarrea "3" ó "4", debería demorarse la administración de irinotecan hasta que el paciente se recupere, debiéndose disminuir las dosis posteriores (ver "DOSIS Y ADMINISTRACION").

**Mielosupresión:** Se han reportado casos de muertes producto de sepsis con posterioridad a una severa mielosupresión en aquellos pacientes tratados con irinotecan. La terapia con irinotecan debería ser temporariamente discontinuada si se registra fiebre neutropénica o si el recuento absoluto de neutrófilos cae por debajo de los 500 mm<sup>3</sup>. La dosis de irinotecan debería ser reducida si existe un descenso clínicamente significativo en el recuento total de leucocitos (<2000 mm<sup>3</sup>), recuento de neutrófilos (<1000 mm<sup>3</sup>), hemoglobina (8 gm dL), o recuento de plaquetas (<100.000 mm<sup>3</sup>), (ver "DOSIS Y ADMINISTRACION"). La administración de rutina de un factor estimulador de colonias (CSF) no es necesaria, pero los profesionales médicos pueden considerar el uso de CSF en pacientes individuales que experimentan neutropenia significativa.

**Embarazo:** Irinotecan puede provocar daño fetal cuando es administrado a embarazadas. La radioactividad relacionada con <sup>14</sup>C - irinotecan hace un cruzamiento con la placenta de las ratas obtenida luego de la administración intravenosa de 10 mg/kg (que, en estudios separados, produjo una C<sub>max</sub> de irinotecan y un AUC de alrededor de 3 y 0,5 veces, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes a los cuales se les administró 125 mg/m<sup>2</sup>). La administración de una dosis de 6 mg/kg/día, por vía intravenosa, de irinotecan en ratas (que en estudios separados, produjo una C<sub>max</sub> de irinotecan y un AUC de alrededor de 2 y 0,2 veces, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes a los cuales se les administró 125 mg/m<sup>2</sup>) y en conejos (alrededor de ½ de la

dosis humana recomendada en una base mg/m<sup>2</sup>) durante el período de organogénesis es embriolóxica, tal lo caracterizado por la incrementada pérdida post-implantación y por el número descendiente de fetos vivos. Irinotecan resultó ser teratogénico en ratas a las cuales se les habían administrado dosis superiores a 1,2 mg/kg/día (que, en estudios separados, produjo una C<sub>max</sub> de irinotecan y un AUC de alrededor de 2/3 y 1/40, respectivamente, de los valores correspondientes en pacientes a los cuales se les administró 125 mg/m<sup>2</sup>) y en conejos (alrededor de ½ de la dosis humana semanal recomendada en una base mg/m<sup>2</sup>). Los efectos de naturaleza teratogénica incluyeron una variedad de anomalidades externas, viscerales y esqueléticas. Irinotecan administrado a ratas madre por el período que siguió a la organogénesis a través del destete, en dosis de 6 mg/kg/día, provocó un descenso en la capacidad de aprendizaje y una disminución del peso corporal femenino en la descendencia. No se llevaron a cabo estudios controlados y bien controlados del efecto de irinotecan en las embarazadas. Si la droga se administra durante el transcurso del embarazo o si la paciente ha quedado embarazada, mientras está en tratamiento con esta droga, debería informarse a la paciente acerca de los riesgos potenciales de este medicamento para con las embarazadas. Aquellas mujeres que son proclives a embarazarse con facilidad deberían tomar conocimiento de que no deben quedar embarazadas mientras están bajo tratamiento con irinotecan.

**PRECAUCIONES:**

**Generalidades:** **Cuidado del sitio donde debe aplicarse el medicamento por vía intravenosa:** C.P.T. 11 se administra por una infusión intravenosa. Hay que tener sumo cuidado para evitar la posibilidad de extravasación mientras que el sitio donde se aplica la infusión debería ser monitoreado para comprobar la presencia de signos de inflamación que se hubiere producido. Si ocurre una extravasación, lave el sitio con agua esterilizada y aplique hielo. **Premedicación con Agentes Antiemetigénicos:** Irinotecan es emetigénico, los pacientes reciben una premedicación a través del empleo de agentes antiemetigénicos. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes recibió 10 mg, de dexametasona, dada en conjunto con otro tipo de agente antiemético, tal como un bloqueador 5-HT<sub>3</sub> (por ejemplo, ondansetron o granisetron).

Debería administrarse los agentes antieméticos el mismo día del tratamiento, comenzando, por lo menos, 30 minutos antes de la administración de C.P.T. 11. Además, los profesionales médicos deberían considerar la posibilidad de proporcionar un régimen antiemético (por ejemplo, proclorperazina), para un uso posterior, en caso de necesidad, a aquellos pacientes bajo tratamiento de irinotecan. **Tratamiento de Diarrea Temprana:** En pacientes con diaforesis, calambres abdominales o diarrea temprana (es decir aquella diarrea que se produce durante o dentro de las 24 (veinticuatro) horas de la administración de C.P.T. 11), debería considerarse la administración de 0,25 a 1 mg de atropia por vía intravenosa (a menos que se lo contraindicare clínicamente).

**Pacientes en situación de riesgo particular:** Los profesionales médicos deberían tener sumo cuidado al monitorear los efectos de irinotecan en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y en aquellos pacientes que ya habían recibido previamente una irradiación pélvica/tumoral (ver "REACCIONES ADVERSAS"). **Información 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 y diarrea. 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 (veinticuatro) horas luego de la administración de irinotecan) 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 los usos para loperamida) 4 mg, en el primer comienzo de la aparición de la diarrea tardía; luego, se procedió a administrar 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente ya no experimentase diarrea durante, al menos, 12 horas. Durante el transcurso de la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. Asimismo, debería informarse al paciente que comunicará al médico si se produjo o no diarrea. **No se recomienda ninguna premedicación con loperamida.** Debería evitarse el uso de drogas con propiedades laxantes debido al potencial de irritación que ofrece 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 profesional médico. Lo mismo sucede si se registran síntomas de deshidratación, tales como desmayos, mareos y vahídos. Estos síntomas suelen aparecer luego de la terapia con irinotecan. Además, debería informarse al paciente sobre la posibilidad de alopecia. **Pruebas de laboratorio:** Se recomienda la realización de un cuidadoso recuento de leucocitos con un recuento diferencial, de hemoglobina y plaquetas antes de administrar cada dosis de irinotecan.

**Interacciones de la Droga:** Debería aguardarse que se registren efectos adversos típicos de irinotecan, tales como mielosupresión y diarrea. Es de destacar que dichos efectos adversos se exacerban por otros agentes neoplásicos que presentan efectos adversos de similares características. Aquellos pacientes que previamente habían recibido irradiación abdominal pélvica corren el incrementado riesgo de contraer mielosupresión con posterioridad a la administración de irinotecan. No se ha estudiado adecuadamente la administración concurrente de irinotecan durante el transcurso de la irradiación. En tal caso, no se recomienda esta administración de irinotecan. Se ha reportado linfocitopenia en pacientes que recibieron irinotecan. Asimismo, resulta posible que la administración de dexametasona como una profilaxis antiemética pueda haber aumentado la probabilidad de que un efecto adverso de esta naturaleza haya tenido lugar. No obstante, no se han observado serias infecciones oportunistas. No se han atribuido complicaciones específicamente relacionadas con la linfocitopenia. Además, se reportó hiperglicemia en pacientes que recibieron irinotecan. Por lo general, esto se observó en pacientes con antecedentes de diabetes o con una evidencia de intolerancia a la glucosa con anterioridad a la administración de irinotecan. En tal sentido, es probable que dexametasona, dada como profilaxis antiemética, haya contribuido a que se registraran episodios de hiperglucemia en algunos pacientes. En las investigaciones clínicas, la incidencia de acatasis fue superior al 8.5%, (4/47 pacientes) cuando se procedió a administrar proclorperazina, el mismo día en que se administró irinotecan, que cuando estas drogas fueron dadas en jornadas separadas (1.3% /180 pacientes). La incidencia del 8.5% a la acatasis, sin embargo, se ubica dentro del rango reportado para el uso de proclorperazina cuando se la administra en calidad de premedicación para otras quimioterapias. Se debería aguardar que el uso como laxante durante el desarrollo de la terapia de tratamiento con irinotecan llegaría a empeorar la incidencia o severidad de la acatasis aunque tal hecho no fue estudiado en su totalidad. En vista de un posible riesgo de deshidratación secundaria a los vómitos o a la diarrea inducida por irinotecan, cualquier profesional médico puede desear retener diuréticos durante cualquier terapia con irinotecan, y ciertamente, durante los vómitos o la diarrea. **Interacciones de las Drogas en las Pruebas de Laboratorio:** No existen interacciones conocidas entre irinotecan y las pruebas de laboratorio.

**Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Posibilidad de Fertilidad:** Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo con irinotecan no se llevaron a cabo. No

obstante, se procedió a administrar dosis intravenosas de 2 mg/kg ó 25 mg/kg de irinotecan a ratas, una vez a la semana, durante el término de 13 semanas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo una  $C_{max}$  de irinotecan y un AUC ubicados, respectivamente, en alrededor de 7.5 y 1.3 veces, los valores con respecto a aquellos pacientes a quienes se les habían administrado 125 mg/m<sup>2</sup>), permitiéndoseles, luego, recuperar tales valores durante el término de 91 semanas. Bajo estas condiciones, se produjo una tendencia lineal significativa con una dosis para la incidencia de uterina combinada de pólipos estromales endometriales y de sarcomas estromales endometriales. Ni irinotecan ni SN-38 fueron mutagénicos en el ensayo Ames *in vitro*. Irinotecan resultó ser clastogénico tanto *in vitro* (aberraciones cromosómicas en las células ováricas del cobayo de China) como *in vivo* (test micronuclear en ratones). No se observaron efectos adversos significativos sobre la fertilidad y sobre el rendimiento reproductivo general luego de la administración intravenosa de irinotecan en dosis de hasta 6 mg/kg/día en ratas y conejos. No obstante, se observó atrofia en los órganos reproductores del macho, luego de haberse administrado dosis múltiples de irinotecan tanto en roedores, en una dosis de 20 mg/kg (que, en estudios separados, produjo una  $C_{max}$  de irinotecan y un AUC ubicados, respectivamente, en alrededor de 5 y 1 veces, los valores con respecto a aquellos pacientes a quienes se les habían administrado 125 mg/m<sup>2</sup>), como en perros, en una dosis de 0.4 mg/kg (que, en estudios separados produjo una  $C_{max}$  de irinotecan y un AUC ubicados, respectivamente, en alrededor de 1/2 y 1/15 veces, los valores con respecto a aquellos pacientes a quienes se les habían administrado 125 mg/m<sup>2</sup>).

**Embarazo:**  
Embarazo (ver "ADVERTENCIAS").

**Lactancia:**  
Se observó radioactividad en la leche de rata dentro de los 5 minutos de finalizada la administración intravenosa de irinotecan radiotulado y dicha radioactividad fue concentrada hasta 65 veces a las 4 horas luego de realizada la administración relativa a las concentraciones plasmáticas. Debido a que son muchas las drogas que son excretadas en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, se recomienda que la lactancia sea discontinuada cuando el paciente está recibiendo la terapia con irinotecan.

**Uso Pediátrico:**  
La seguridad y efectividad de irinotecan en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

**REACCIONES ADVERSAS:**  
**Investigaciones Clínicas**  
En 3 estudios clínicos, 304 pacientes con carcinoma metastático de colon o recto que no habían presentado ninguna recurrencia o progreso luego de la terapia basada en la administración de 5-FU fueron tratados con irinotecan. 15 de estos pacientes murieron dentro de los 20 días de la administración de irinotecan, en 5 casos (es decir, el 1.6%; 5/304), las muertes se debieron a causas potencialmente relacionadas con la administración de la droga. Estos 5 pacientes experimentaron una constelación de eventos médicos que incluyeron efectos conocidos propios de irinotecan. Uno de estos pacientes murió de sepsis neutropénica sin haber tenido fiebre. La fiebre neutropénica, definida como neutropenia grado "4", según las normas del NCI y de grado "2" o fiebre aún mayor, tuvo lugar en otros 9 pacientes (es decir, el 3.0%). Estos pacientes lograron recuperarse con atención de cuidado de apoyo. 119 (39.1 %) de estos 304 pacientes fueron hospitalizados un total de 156 veces debido a la existencia de eventos adversos. 81 (26.6%) pacientes fueron hospitalizados por eventos que, según lo analizado, guardaban relación con el suministro de irinotecan. Las razones primarias de esta hospitalización "droga relacionada" 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%). Se realizaron ajustes en la dosis de irinotecan, durante el curso de tratamiento y para los cursos de tratamiento posteriores, basándose en la tolerancia experimentada por cada paciente en particular. La primera dosis de, al menos, el curso de tratamiento con irinotecan fue reducida para el 67% de los pacientes quienes empezaron los estudios recibiendo una dosis inicial de 125 mg/m<sup>2</sup>. Las reducciones de dosis, ya durante el desarrollo del curso de tratamiento, fueron requeridas para 32% de aquellos cursos que habían comenzado con un nivel de dosis inicial de 125 mg/m<sup>2</sup>. Las reacciones más comunes para llevar a cabo la reducción de la dosis administrada fueron diarrea tardía, neutropenia, y leucopenia. 13 (4.3%) pacientes discontinuaron el tratamiento con irinotecan debido a eventos adversos. Los eventos adversos que se detallan en la siguiente tabla se basan en la experiencia observada sobre un total de 304 pacientes que participaron de los tres estudios ya descriptos en la sección.

**ESTUDIOS CLÍNICOS**  
**Reacciones Adversas que se producen en > 16% de los 304 pacientes que habían sido tratados con anterioridad ya que presentaban carcinoma metastático del colon o recto**

Sistema Corporal y Evento Adverso	% (Porcentaje) de Pacientes que reportaron el Evento Adverso	
	Grado 1 - 4 según el NCI	Grado 3 y 4 según el NCI
<b>Gastrointestinales</b>		
Diarrea tardía	57.8	30.6
Heces fecales grado "3"	-	(16.4)
Heces fecales grado "4"	-	(14.1)
Náuseas	26.2	16.8
Vómitos	66.3	12.5
Anorexia	54.9	5.9
Diarrea (temprana)	50.7	7.9
Constipación	29.9	2.0
Flatulencia	12.2	-
Estomatitis	11.8	0.7
Dispepsia	10.5	-
<b>Hematológicos</b>		
Leucopenia	63.2	28.0
Anemia	60.5	6.9
Neutropenia	53.9	26.3
(Grado "3")	-	(14.6)
(Grado "4")	-	(11.5)

<b>El cuerpo en su Totalidad</b>		
Astenia	75.7	12.2
Calambres y dolores	56.9	16.4
Abdominales	45.4	8.7
Fiebre	23.7	2.8
Dolor	16.8	0.7
Cefalea	14.5	1.6
Dolor de espalda	14.5	-
Infección menor	10.2	1.3
Edema	10.2	0.3
Trastornos abdominales	-	-
<b>Metabólicos y Alimenticios</b>		
Pérdida de peso	38.3	4.3
Deshidratación	14.8	3.9
<b>Dermatológicos</b>		
Alopecia	60.5	N/A
Sudor	16.4	-
Erupciones	13.8	0.7
<b>Respiratorios</b>		
Disnea	22.0	3.6
Ascitis	15.5	-
<b>Neurológicos</b>		
Insomnio	18.4	-
Mareos	14.8	-
<b>Cardiovasculares</b>		
Vasodilatación	11.2	-

**Gastrointestinal:** Diarrea, náuseas y vómitos fueron eventos adversos comunes que siguieron al tratamiento con irinotecan y pudieron ser severos. Estos eventos se produjeron muy tempranamente (durante o dentro de las 24 horas de la administración de irinotecan) o muy tardíamente (transcurridas más de 24 horas luego de la administración de irinotecan). El tiempo medio registrado para el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días luego de efectuada la administración de irinotecan. Para aquellos pacientes que comenzaron el tratamiento con una dosis inicial de 125 mg/m<sup>2</sup> la duración media de cualquier grado de diarrea resultó ser de 3 días. Entre estos pacientes tratados con la dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> se encontraron algunos que experimentaron diarrea grado "3" ó "4". La duración media de todo el episodio de diarrea fue de 7 días. La frecuencia de registro de la diarrea tardía, grado "3" ó "4" fue algo superior en aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento con la dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> si la comparamos con la frecuencia observada en los pacientes a los que se les administró una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> como dosis inicial (34% versus 24%). La frecuencia de registro de la diarrea tardía, grado "3" ó "4" resultó ser significativamente superior en aquellos pacientes de  $\geq$  65 años que en los pacientes de < 65 años de edad (39.8% versus 23.4%; p = 0.0025). En el estudio número "2", la frecuencia de registro de la diarrea tardía, grado "3" ó "4" fue significativamente superior en los hombres que en las mujeres (43.1% versus 15.6%; p = 0.01). Sin embargo, no se observaron diferencias desde el punto de vista sexual, cuando se observó la frecuencia de registro de la diarrea tardía, grado "3" ó "4" en los otros dos estudios realizados.

**Hematología:** Comúnmente, irinotecan provocó neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia) y anemia. No fueron demasiado frecuentes los casos de trombocitopenia severa. La fiebre neutropénica, definida como neutropenia concurrente grado "4", según las normas del NCI y de grado "2" o fiebre aún mayor, tuvo lugar en 3.0% de los pacientes; 5.6% de los pacientes recibió G-CSF para el tratamiento de neutropenia. La anemia, definida como de grado "3" ó "4", según las normas del NCI fue observada en 6.9% de los pacientes. 9.9% de los pacientes fue sometido a transfusiones de sangre. La frecuencia de registro de neutropenia grado "3" ó "4" resultó ser significativamente superior en aquellos pacientes que recibieron una irradiación pélvica-abdominal previa que en aquellos pacientes que no recibieron irradiación alguna (48.1% versus 24.1%; p = 0.0356). Asimismo, no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de la neutropenia grado "3" ó "4" desde el punto de vista de la edad y el sexo.

**El Cuerpo en su Totalidad:** Astenia, fiebre y dolor abdominal fueron los eventos más comunes de esta naturaleza.  
**Hepáticos:** Las anomalías de enzimas hepáticas grado "3" ó "4", según lo definido por las normas del NCI, fueron observadas en menos del 10% de los pacientes. Estos efectos por lo general se observaron en pacientes con metástasis hepáticas ya conocidas.  
**Dermatológicos:** Durante el tratamiento con irinotecan se reportó alopecia. Además, se reportaron casos de erupciones, pero que no resultaron en una discontinuación del tratamiento realizado.  
**Respiratorios:** En general, no se observaron demasiados eventos pulmonares severos. Se reportó disnea grado "3" ó "4", según lo definido por las normas del NCI, en 3.6% de los pacientes estudiados. Más de la mitad de los pacientes con disnea presentaban metástasis pulmonar. Se desconoce si el alcance de estas enfermedades malignas o de otro tipo de trastorno pulmonar puede haber contribuido al desarrollo de la disnea en estos pacientes.  
**Neurológicos:** Se observaron insomnio y mareos, pero no resultaron ser tan frecuentes para ser considerados como que guardaban una estrecha relación con la administración de irinotecan. En ocasiones, los mareos pueden haber representado una evidencia sintomática de hipotensión ortostática en aquellos pacientes que registraron deshidratación.  
**Cardiovasculares:** Durante la administración de irinotecan se observó vasodilatación, no requiriéndose intervención alguna.  
**Investigaciones Clínicas:** Irinotecan fue estudiado en más de 1100 pacientes en Japón y en más de 400 pacientes en Francia. Durante el desarrollo de estos estudios, los pacientes evidenciaron diferentes tipos de tumores, incluyendo cáncer de colon y recto, y fueron tratados con diversas dosis y cronogramas de administración diferentes. En general, los tipos de toxicidades observadas fueron similares a aquellas registradas en las investigaciones clínicas efectuadas en los EE.UU. con irinotecan. Según importaciones provenientes de investigaciones llevadas a cabo en Japón, pacientes con considerable ascitis o efusiones pleurales se ubicaban dentro de un espectro de incrementado riesgo de contraer neutropenia o diarrea. Un síndrome pulmonar potencialmente re-amenazante consistente en disnea, fiebre y un

patrón vehículo-nodular en las radiografías de tórax fue observado en un pequeño porcentaje de pacientes en los primeros estudios realizados por los investigadores japoneses. Fue difícil evaluar el alcance del aporte de irinotecan a estos eventos preliminares ya que estos pacientes también tenían tumores pulmonares y algunos registraban trastornos pulmonares no malignos. Como resultado de estas observaciones, no obstante, fueron pocos los pacientes con función pulmonar comprometida, ascitis o bien efusiones pleurales significativas que se animaron a participar de los estudios clínicos.

**SOBREDOSIS:**  
En las investigaciones clínicas fase "1", efectuadas en los EE.UU., se administraron dosis únicas de hasta 345 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan inyectable a pacientes con diversas clases de cáncer. Durante las investigaciones clínicas no-estadounidenses, se procedió a administrar dosis únicas de hasta 750 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan inyectable. Los eventos adversos observados en estos pacientes resultaron ser semejantes a aquellos reportados al administrarse la dosis y al aplicarse el régimen de dosificación recomendados. 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. Se observó letalidad luego de la aplicación de dosis únicas de irinotecan por vía intravenosa. Estas dosis se ubicaban en alrededor de los 111 mg/kg, en ratones, y de los 73 mg/kg en ratas (aproximadamente 2,6 y 3,4 veces la dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> recomendada para humanos, respectivamente). La muerte fue precedida por cianosis temblores, trastornos respiratorios y convulsiones.

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:**  
**Dosis Inicial y Modificaciones a la Dosis:**  
La dosis inicial recomendada de irinotecan inyectable es de 125 mg/m<sup>2</sup>. Todas las dosis deberían ser administradas como una infusión intravenosa durante más de 90 minutos (ver "Preparación de la Solución de la Infusión"). El régimen recomendado de tratamiento (un curso de tratamiento) es de 125 mg/m<sup>2</sup>, siendo esta dosis administrada una vez a la semana, durante el término de 4 semanas de duración, seguido de un período de descanso de 2 semanas. A partir de entonces, pueden repetirse cursos adicionales de tratamiento cada 6 semanas (es decir, 4 semanas de tratamiento seguidas de 2 semanas de "no tratamiento"). Las dosis posteriores deberían ser ajustadas hasta alcanzar una dosis tan elevada como lo son los 150 mg/m<sup>2</sup>, o hasta alcanzar una dosis tan reducida como lo son los 50 mg/m<sup>2</sup>, en incrementos de 25 a 50 mg/m<sup>2</sup>, dependiendo tales incrementos de la tolerancia al tratamiento que ofrece cada paciente en particular. (Ver la tabla titulada "Modificaciones Recomendadas para las Dosis"). En tanto y en cuanto no se desarrolle ninguna toxicidad intolerable, puede continuarse el tratamiento con cursos adicionales de irinotecan indefinidamente en aquellos pacientes que alcancen una respuesta o en los pacientes cuya enfermedad permanezca estable. Debería efectuarse un exhaustivo monitoreo sobre los pacientes 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 curso de terapia y al comienzo de cada curso posterior de terapia. Tales observaciones se basan en toxicidades comúnmente observadas con la administración de irinotecan. La terapia con irinotecan debería interrumpirse cuando se produce una diarrea tardía, grado "3" ó "4" (ver "PRECAUCIONES", Información para los Pacientes) 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 curso de terapia y al comienzo de un curso posterior de terapia, son las mismas que las modificaciones recomendadas para el tratamiento de 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 curso de terapia, son las mismas que las modificaciones recomendadas para el tratamiento de la diarrea. Por otro lado, al comienzo de un curso posterior de terapia, la dosis de irinotecan debería ser disminuida en 25 mg/m<sup>2</sup>, comparada con la dosis inicial correspondiente al curso de anterior de terapia, para el caso de otras toxicidades no-hematológicas, clasificadas bajo grado "3" ó "4". Todas las modificaciones de las dosis deberían basarse en la peor toxicidad precedente. No debería comenzarse con un nuevo curso de terapia hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta alcanzar  $\geq$  1500 mm<sup>3</sup> y hasta que se haya solucionado definitivamente la diarrea relacionada con el tratamiento. En tal sentido, debería demorarse en 1 ó 2 semanas el comienzo del tratamiento para permitir que el paciente se recupere de los efectos de la toxicidad vinculada con el tratamiento que se está siguiendo. Si, tras un período de demora de 1 a 2 semanas, el paciente no se ha recuperado, debería entonces tenerse en cuenta la posibilidad de discontinuar la administración de irinotecan. Se recomienda que los pacientes reciban una premedicación con agentes antieméticos (ver "PRECAUCIONES", Generalidades).

<b>Modificaciones Recomendadas para las Dosis</b>		
No debería comenzarse con un nuevo curso de terapia hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta alcanzar $\geq$ 1500 mm <sup>3</sup> y hasta que se haya solucionado definitivamente la diarrea relacionada con el tratamiento. En tal sentido, debería demorarse en 1 ó 2 semanas el comienzo del tratamiento para permitir que el paciente se recupere de los efectos de la toxicidad vinculada con el tratamiento que se está siguiendo. Si, tras un período de demora de 1 a 2 semanas, el paciente no se ha recuperado, debería entonces tenerse en cuenta la posibilidad de discontinuar la administración de C.P.T. 11.		
<b>Toxicidad (Grado según el NCI)<sup>1</sup> (valor)</b>	<b>Durante un Curso de Terapia</b>	<b>Al comienzo de los siguientes cursos de terapia<sup>2</sup> (Luego de la recuperación adecuada), comparada con la dosis inicial en el curso previo</b>
<b>No hay toxicidad</b>	Se mantiene el nivel de dosis	$\uparrow$ 25/m <sup>2</sup> hasta llegar a una dosis máxima de 150 mg/m <sup>2</sup>
<b>Neutropenia:</b> 1 (1500 a 1900 mm <sup>3</sup> ) 2 (1000 a 1400 mm <sup>3</sup> ) 3 (500 a 900 mm <sup>3</sup> ) 4 (< 500 mm <sup>3</sup> )	Se mantiene el nivel de dosis $\downarrow$ 25 mg/m <sup>2</sup> Se omite la dosis, entonces $\downarrow$ 25 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a $\leq$ grado "2" Se omite la dosis, entonces $\downarrow$ 50 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a $\leq$ grado "2"	Se mantiene el nivel de dosis Se mantiene el nivel de dosis $\downarrow$ 25 mg/m <sup>2</sup>
<b>Fiebre neutropénica (neutropenia grado "4" y <math>\geq</math> fiebre grado "2")</b>	Se omite la dosis, entonces $\downarrow$ 50 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve	$\downarrow$ 50 mg/m <sup>2</sup>

<b>Otras toxicidades hematológicas</b>	Las modificaciones de la dosis para leucopenia, trombocitopenia y anemia durante un curso de terapia y al inicio de los cursos posteriores de terapia, también se fundamentan en los criterios de toxicidad determinados por el NCI y son las mismas que las modificaciones recomendadas para tratar la neutropenia.	
<b>Diarrea</b>		
1 (2-3 heces fecales/día> pretratamiento)	Se mantiene el nivel de dosis $\downarrow$ 50 mg/m <sup>2</sup>	Se mantiene el nivel de dosis
2 (4-6 heces fecales/día> pretratamiento)	Se omite la dosis, entonces $\downarrow$ 25 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a $\leq$ grado "2"	Se mantiene sólo toxicidad grado "2"
3 (7-9 heces fecales/día> pretratamiento)	Se omite la dosis, entonces $\downarrow$ 50 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a $\leq$ grado "2"	$\downarrow$ 25 mg/m <sup>2</sup> si hay solo grado "2" de toxicidad
4 ( $\geq$ 10 heces fecales/día> pretratamiento)	Se omite la dosis, entonces $\downarrow$ 50 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a $\leq$ grado "2"	$\downarrow$ 50 mg/m <sup>2</sup>
<b>Otras toxicidades no-hematológicas</b>		
1 (2-3 heces fecales/día> pretratamiento)	Se mantiene el nivel de dosis $\downarrow$ 25 mg/m <sup>2</sup>	Se mantiene el nivel de dosis
2 (4-6 heces fecales/día> pretratamiento)	Se omite la dosis, entonces $\downarrow$ 25 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a $\leq$ grado "2"	$\downarrow$ 50 mg/m <sup>2</sup>
3 (7-9 heces fecales/día> pretratamiento)	Se omite la dosis, entonces $\downarrow$ 50 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a $\leq$ grado "2"	$\downarrow$ 50 mg/m <sup>2</sup>
4 ( $\geq$ 10 heces fecales/día> pretratamiento)	Se omite la dosis, entonces $\downarrow$ 50 mg/m <sup>2</sup> cuando se resuelve a $\leq$ grado "2"	

<sup>(1)</sup> Criterios comunes de toxicidad adoptados por el "National Cancer Institute"

<sup>(2)</sup> Todas las modificaciones de las dosis deberían basarse en la peor toxicidad precedente

**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 irinotecan inyectable. Se recomienda el uso de guantes. Si una solución de irinotecan entra en contacto con la piel, lave la zona afectada de inmediato con abundante agua y jabón. Si irinotecan entra en contacto con las membranas mucosas, lave y enjuague la zona con mucha agua. Se encuentra a disposición diverso material informativo sobre el modo de manipular y deshacerse de los agentes anticancerígenos.

**Preparación de la Solución de la Infusión:**  
Inspeccione el contenido del frasco para comprobar si hay alguna partícula material extraña. Reitere esta inspección una vez que el producto de la droga haya sido vertido desde el frasco al interior de la jeringa. C.P.T. 11 inyectable debe ser diluido antes de la infusión. Irinotecan debería ser diluido en una inyección de dextrosa al 5%, o en una inyección de cloruro de sodio al 0.9%, hasta llegar a un rango de concentración final de 0.12 a 1.1 mg/ml. En la mayoría de las investigaciones clínicas, irinotecan fue administrado en 500 ml de inyección de dextrosa al 5%. Desde el punto de vista físico y químico, la solución es estable en temperatura ambiente transcurrida hasta 24 horas y bajo la luz fluorescente. Esta temperatura ambiental se ubica en alrededor de los 25°C. Aquellas soluciones diluidas en una inyección de dextrosa al 5%, y almacenadas a temperaturas refrigeradas (aproximadamente de 2°C a 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 inyección de cloruro de sodio al 0.9%, debido a la baja y esporádica incidencia de partículas visibles. La congelación de "C.P.T. 11" así como las mezclas de irinotecan puede resultar en una precipitación de la droga y, por lo tanto, debería ser evitada. Debido a la posible contaminación microbica durante el desarrollo del proceso de dilución, se aconseja hacer uso de la mezcla dentro de las 24 horas, si es refrigerada (a una temperatura de 2°C a 8°C) o dentro de las 6 horas si la mezcla ha permanecido a temperatura ambiente (de 15° a 30°C). No debería agregarse otras drogas a la solución de la infusión. Los productos que implican el uso de drogas parenterales deberían ser inspeccionados visualmente para comprobar la existencia de partículas extrañas y la decoloración antes de iniciarse la administración. Ello debe realizarse cada vez que la solución y el frasco contenedor así lo permitieren.

**PRESENTACIÓN:**  
Cada ml. de C.P.T. 11 inyectable contiene: 20 mg de irinotecan clorhidrato (sobre la base de la sal de trifilhidrato), 45 mg de sorbitol y 0.9 mg de ácido láctico. Cuando es necesario, el pH de la solución ha sido ajustado a 3.5 (rango, 3.0 a 3.8) con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico. Guardar a temperatura ambiente controlada (de 15° a 25°C); proteger el producto de los efectos de la luz. Hasta el momento de usar el producto, se recomienda que el frasco y el blíster plástico protector permanezcan en el interior de la caja.

CONSERVAR A TEMPERATURA CONTROLADA ENTRE LOS 15°C - 25°C. PROTEGER DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.341.

"Este medicamento debe expenderse bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

**Elaborado en:**  
**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**  
E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar - Buenos Aires - Argentina  
**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis - Farmacéutica



375 x 260 mm