Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

SIBUDAN®
IRINOTECAN

Solución Inyectable

COMPOSICIÓN
SIBUDAN® 100 mg/5 ml. Solución Inyectable.
SIBUDAN® 40 mg/2 ml. Solución inyectable.
Principio Activo
Irinotecan Clorhidrato (como base de la sal trihidratada) 20 mg.
Excipientes: Sorbitol, Ácido láctico, Agua para inyección.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico.
Clasificación ATC: L01XX19

INDICACIONES
• Carcinoma colorrectal metastásico, en combinación con 5-FU (5-fluorouracilo) y leucovorina en primera línea.
• Carcinoma colorrectal metastásico, con enfermedad progresiva o recurrente luego del tratamiento con 5-FU.
• Carcinoma colorrectal metastásico del tipo KRAS salvaje, que expresa el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) en pacientes que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica o en quienes una terapia citotóxica que incluya Irinotecan ha fracasado, en combinación con cetuximab.
• Carcinoma colorrectal metastásico en combinación con 5-FU, leucovorina y bevacizumab, en primera línea.
• Carcinoma colorrectal metastásico en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab, en primera línea.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Irinotecan es un inhibidor de la topoisomerasa I. Interactúa en forma específica con dicha enzima cuya función es la de reducir la tensión de torsión del ácido desoxirribonucleico (ADN), que induciría la ruptura reversible de una de las cadenas del ADN. Tanto Irinotecan como su metabolito activo, SN-38, se unen al complejo del ADN topoisomerasa I para evitar la reparación de las rupturas. Las investigaciones realizadas con ambos compuestos sugieren que la toxicidad del Irinotecan se debe al daño que produce en el ADN bicatenario durante su síntesis, cuando las enzimas replicativas interactúan con el complejo ternario formado entre el ADN, la topoisomerasa y el Irinotecan o SN-38. Las células de los mamíferos no pueden reparar esas rupturas de la doble cadena en forma eficiente. Irinotecan sirve como precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38. Este metabolito es unas mil veces más potente que Irinotecan como inhibidor de topoisomerasa I purificada a partir de líneas celulares tumorales de humanos y roedores.
Ambos, Irinotecan y SN-38, existen en una forma de "lactona" y una forma inactiva como un anión hidroxiácido. Entre las dos formas existe un equilibrio pH- dependiente tal, que el medio ácido promueve la formación de lactonas y el medio de pH básico tiende hacia la formación de hidroxiácido aniónico.
La actividad antitumoral fue demostrada a dosis bien toleradas cuando se administró en roedores trasplantados con tumores malignos marcados. La actividad fue demostrada por inhibición del crecimiento, reducción o completa remisión del tumor.
La actividad antitumoral fue observada en ratones con cáncer de origen roedor y en xenoinjertos de carcinomas humanos de varios tipos histológicos. Irinotecan demostró ser activo también en modelos de tumores resistentes a múltiples drogas, que respondieron pobremente a drogas usadas en la clínica cotidiana.

Estudios Clínicos Terapia combinada para el tratamiento de primera línea del Carcinoma colorrectal metastásico
Irinotecan en combinación con cetuximab en pacientes sin tratamiento previo: Un estudio de selección aleatorio en pacientes con Cáncer colorrectal metastásico que no recibieron tratamiento previo para la enfermedad metastásica comparó la combinación de cetuximab e Irinotecan más 5-FU infusional/leucovorina (599 pacientes) con la misma quimioterapia individual (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores KRAS de tipo salvaje de la población de pacientes evaluables para el estatus KRAS comprendió el 64%. Los datos de eficacia generados en este estudio se resumen en la **Tabla 1** siguiente:

Variable/Estadística	Resultados de eficacia			
	Población general		Población con KRAS tipo salvaje	
	Cetuximab + FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N-599)	Cetuximab + FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR% (95% IC)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
Valor p	0,0038		0,0025	
PFS HR (95% IC)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0934)	
Valor p	0,0479		0,0167	

IC: Intervalo de confianza
FOLFIRI: Irinotecan más 5-FU/leucovorina infusional
ORR: tasa de respuesta objetivo (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial)
PFS: tiempo de sobrevida sin progresión.

Irinotecan en combinación con bevacizumab: Un estudio clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, con control activo, evaluó al bevacizumab en combinación con Irinotecan/5-FU/leucovorina como tratamiento de primera línea para el Carcinoma metastásico del colon o recto. La adición de bevacizumab a la combinación de Irinotecan/5-FU/leucovorina resultó en un aumento estadísticamente significativo en la sobrevida global. El beneficio clínico, medido por la sobrevida global, fue observado en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, incluyendo a los definidos por edad, sexo, estatus de desempeño, localización del tumor primario, número de órganos implicados y duración de la enfermedad metastásica. Refiérase también a la información de prescripción completa del bevacizumab. Los resultados de eficacia de este estudio, están resumidos en la **Tabla 2** siguiente:

	Brazo 1 Irinotecan/5-FU /leucovorina + Placebo	Brazo 2 Irinotecan/5 FU /leucovorina + bevacizumab[a]
Número de Pacientes	411	402
Sobrevida global		
Mediana de tiempo (meses)	15,6	20,3
CI 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Razón de riesgo[b]	-	0,660
Valor p	-	0,00004
Sobrevida libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	6,2	10,6
Razón de riesgo	-	0,54
Valor p	-	< 0,0001
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	34,8	44,8
CI 95%	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Valor p	-	0,0036
Duración de la respuesta		
Mediana de tiempo (meses)	7,1	10,4
Percentil 25 – 75 (meses)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

a: 5 mg/kg cada 2 semanas.
b: Con relación al brazo control.
IC: Intervalo de confianza.
5-FU: 5-fluorouracilo

Irinotecan en combinación con capecitabina: Los datos de un estudio controlado, de selección aleatoria en fase III (CAIRO) sustentan el uso de capecitabina en una dosis inicial de 1000 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con Irinotecan para el tratamiento de primera línea de pacientes con Carcinoma colorrectal metastásico. Un total de 820 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para recibir tratamiento secuencial (n=410) o tratamiento combinado (n=410). El tratamiento secuencial consistió del tratamiento de primera línea con capecitabina (1250 mg/m² dos veces diariamente por 14 días), Irinotecan de segunda línea (350 mg/m² el día 1) y la combinación de tercera línea de capecitabina (1000 mg/m² dos veces diariamente por 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m² el día 1). El tratamiento combinado consistió de tratamiento de primera línea de capecitabina (1000 mg/m² dos veces diariamente por 14 días) combinado con Irinotecan (250 mg/m² el día 1) (XELIRI) y capecitabina de segunda línea (1000 mg/m² dos veces diariamente por 14 días) más oxaliplatino (130 mg/m² el día 1). Todos los ciclos de tratamiento se registraron en intervalos de 3 semanas. En el tratamiento de primera línea la mediana de la sobrevida sin progresión en la población con intención de tratamiento fue 5,8 meses (95% IC; 5,1 – 6,2 meses) para la monoterapia de capecitabina y 7,8 meses (95% IC; 7,0 – 8,3 meses) para capecitabina más Irinotecan (XELIRI) (p=0,0002).
Los datos de un análisis intermedio de un estudio multicéntrico, de selección aleatoria, controlado en fase II sustentan el uso de capecitabina a una dosis de inicio de 800 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con Irinotecan y bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con Carcinoma colorrectal metastásico. Un total de 115 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para el tratamiento con capecitabina combinado con Irinotecan (XELIRI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m² dos veces diariamente por 2 semanas seguido de un período de descanso de 7 días), Irinotecan (200 mg/m² como infusión de 30 minutos el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg como una infusión de 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para el tratamiento con capecitabina combinada con oxaliplatino más bevacizumab; capecitabina (1000 mg/m² dos veces diariamente por 2 semanas seguido de un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² como una infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg como una infusión de 30 a 90 minutos en día 1 cada 3 semanas). La sobrevida sin progresión a los 6 meses en la población con intención de tratamiento fue 80% (XELIRI más bevacizumab) versus 74% (XELOX más bevacizumab). La tasa de respuesta general (respuesta completa más respuesta parcial) fue 45% [capecitabina más oxaliplatino (XELOX) más bevacizumab] versus 47% (XELIRI más bevacizumab).

Terapia combinada para el tratamiento de segunda línea del Carcinoma colorrectal metastásico
Irinotecan en combinación con cetuximab después de la falla de la terapia citotóxica incluyendo Irinotecan:
La eficacia de la combinación de cetuximab con Irinotecan fue investigada en dos estudios clínicos. Un total de 356 pacientes con Carcinoma colorrectal metastásico expresando EGFR, que recientemente fallaron en la terapia citotóxica incluyendo Irinotecan y tenían un mínimo en el estatus de desempeño de Karnofsky de 60, pero la mayoría con un estatus de desempeño de Karnofsky de ≥ 80 recibieron el tratamiento combinado.
Un estudio de selección aleatoria (Estudio I) comparó la combinación de cetuximab e Irinotecan (218 pacientes) con monoterapia de cetuximab (111 pacientes).
Otro estudio de ramificación abierta (Estudio II) investigó la terapia de combinación en 138 pacientes.
Los datos de eficacia de estos estudios se resumen en la **Tabla 3** a continuación:

Estudio	N	ORR		DCR		PFS (meses)		OS (meses)	
		n (%)	95% IC	N (%)	95% IC	Mediana	95% IC	Mediana	95% IC
Cetuximab + Irinotecan									
ESTUDIO I	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
ESTUDIO II	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuximab									
ESTUDIO I	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

IC: Intervalo de confianza
DCR: tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable por al menos 6 semanas).
ORR: tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial)
OS: tiempo de sobrevida global
PFS: sobrevida sin progresión

La eficacia de la combinación de cetuximab con Irinotecan fue superior al de la monoterapia con cetuximab, en términos de tasa de respuesta objetiva (ORR), tasa de control de la enfermedad (DCR) y sobrevida sin progresión (PFS). En la prueba de selección aleatoria, no se demostraron efectos en la sobrevida general (tasa de riesgo 0,91, p=0,48).

FARMACOCINÉTICA
Después de la infusión intravenosa de Irinotecan, la concentración plasmática en humanos declina de manera exponencial con una vida media promedio de eliminación terminal de aproximadamente 6 a 12 horas. La vida media promedio de eliminación terminal del metabolito activo SN-38 es aproximadamente de 10 a 20 horas. La vida media de las formas de lactona (activas) de Irinotecan y SN-38 son similares a las de Irinotecan y SN-38 como formas de lactona e hidroxiácido porque ambas formas están en equilibrio.
Sobre el rango de dosis recomendado de 50 a 350 mg/m², el ABC de Irinotecan aumenta en forma lineal con la dosis; el ABC de SN-38 aumenta menos proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38 se alcanzan por lo general luego de una hora después de finalizada la infusión de 90 minutos de Irinotecan.
Los parámetros farmacocinéticos de Irinotecan y SN-38 luego de una infusión de 90 minutos de Irinotecan a niveles de dosis de 125 a 340 mg/m² determinados en dos estudios clínicos en pacientes con tumores sólidos se resumen en la **Tabla 4** siguiente:

	Irinotecan				SN-38			
Dosis (mg/m²)	C_{max} (ng/ml)	ABC 0-24 (ng.h/ml)	T1/2 (h)	$V_{área}$ (l/m²)	CL l/h/m²	C_{max} (ng/ml)	ABC 0-24 (ng.h/ml)	T1/2 (h)
125 (N=64)	1660 ± 797	10200 ± 3270	5,8[a] ± 0,7	110 ± 48,5	13,3 ± 6,01	26,3 ± 11,9	229 ± 108	10,4[a] ± 3,1
340 (N=6)	3392 ± 874	20604 ± 6027	11,7[b] 1,0	234 ± 69,6	13,9 ± 4,0	56,0 ± 28,2	474 ± 245	21,0[b] ± 4,3

C_{max}: Concentración máxima en plasma.
ABC 0-24: Área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo, desde tiempo 0 a 24 horas, después del final de la infusión de 90 minutos.
T1/2: Vida media de eliminación terminal.
$V_{área}$: Volumen de distribución de la fase final de eliminación.
CL: Depuración sistémica total.
SD: Desviación estándar.
[a]: Muestras de plasma recolectadas durante 24 horas luego de la infusión de 90 minutos.
[b]: Muestras de plasma recolectadas durante 48 horas luego de la infusión de 90 minutos. Debido a que se trató de un período de recolección más prolongado, estos valores reflejan datos más exactos de las vidas medias terminales de eliminación de Irinotecan y SN-38.

Irinotecan muestra una moderada unión a las proteínas plasmáticas (30% a 68% de unión) en tanto que SN-38 presenta una alta ligadura a las proteínas plasmáticas humanas (95%). La proteína a la cual se unen preferentemente Irinotecan y SN-38 es la albúmina.
Metabolismo y excreción
La conversión metabólica de Irinotecan al metabolito activo SN-38 está mediada por enzimas carboxilesterasas y ocurre primariamente en el hígado. El SN-38 es subsecuentemente conjugado, predominantemente mediante la enzima UDP-glucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1), para formar un metabolito glucurónido. La actividad de la UGT1A1 está reducida en individuos con polimorfismos genéticos que conducen a la reducción de la actividad enzimática, tal como el polimorfismo de UGT1A1*28.
Aproximadamente el 10% de la población de Norteamérica es homocigota para el alelo UGT1A1*28. En un estudio prospectivo, en el cual Irinotecan fue administrado como único agente en un esquema de una vez cada tres semanas, pacientes que eran homocigóticas para UGT1A1*28 tenían una mayor exposición a SN-38 que los pacientes con el alelo tipo salvaje UGT1A1 (Ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS***).
El glucurónido de SN-38 tuvo un 1/50 a 1/100 de la actividad del SN-38, en ensayos de citotoxicidad *in vitro* que utilizaron dos líneas celulares. La disposición de Irinotecan en humanos, no ha sido dilucidada completamente. La excreción urinaria de Irinotecan es del 11 al 20%; la del SN-38 < 1% y la del glucurónido del SN-38 del 3%. La excreción acumulativa biliar y urinaria de Irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y glucurónido del SN-38) durante un período de 48 horas después de la administración de Irinotecan en dos pacientes, estuvo en el rango de aproximadamente 25% (100 mg/m²) a 50% (300 mg/m²).
Farmacocinética en poblaciones especiales
Geriátrica: La farmacocinética de Irinotecan, administrado utilizando un esquema semanal, fue evaluada en un estudio de 183 pacientes que fue prospectivamente diseñado para investigar el efecto de la edad sobre la toxicidad de Irinotecan. Los resultados de este estudio indican que no hay diferencias en la farmacocinética de Irinotecan, el SN-38, y el glucurónido del SN-38 en pacientes menores a 65 años de edad comparada con pacientes con 65 años de edad o más. En un estudio de 162 pacientes que no fue prospectivamente diseñado para investigar el efecto de la edad, se evidenciaron diferencias pequeñas, pero estadísticamente significativas, (menores al 18%) en los parámetros farmacocinéticos de dosis normalizada de Irinotecan en pacientes menores a 65 años de edad comparados con los observados en aquellos pacientes con 65 años de edad o más. Aunque el valor de ABC 0-24 normalizada por la dosis para el SN-38 en pacientes de 65 años o más, fue 11% mayor que en pacientes menores de 65 años de edad, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.
Pediátrica: (Ver ***PRECAUCIONES, Uso en Pediatría***) Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de Irinotecan y de SN-38 en 2 estudios pediátricos de tumores sólidos con niveles de dosis de 50 mg/m² (infusión de 60 min, n=48) y 125 mg/m² (infusión de 90 min, n=6). El clearance de Irinotecan (media ± SD) fue de 17,3 ± 6,7 l/h/m² con la dosis de 50 mg/m² y de 16,2 ± 4,6 l/h/m² con la dosis de 125 mg/m², el cual es comparable con el de los adultos. Los valores del ABC del SN-38 normalizados a la dosis fueron comparables entre los adultos y los niños. Se ha observado una mínima acumulación de Irinotecan y de SN-38 en niños que recibieron regímenes de dosis diarios (diariamente x 5 cada 3 semanas o diariamente x 5 x 2 semanas, cada 3 semanas).
Sexo: La farmacocinética de Irinotecan no estaría influenciada por el sexo.
Raza: No fue evaluada la influencia de la raza en la farmacocinética de Irinotecan.
Insuficiencia hepática: El clearance de Irinotecan se encuentra disminuido en pacientes con disfunción hepática. Del mismo modo la exposición al metabolito activo SN-38 se encuentra aumentada en relación a la observada en pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro de la función hepática, tal como lo determinan las elevaciones en los niveles de bilirrubina total y transaminasas. Sin embargo, la tolerabilidad de Irinotecan en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina > 2 mg/dl) no ha sido evaluada suficientemente, por lo que no pueden hacerse recomendaciones de dosis en este contexto (Ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales***).
Insuficiencia renal: La influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Irinotecan y sus metabolitos no ha sido evaluada.
Interacciones droga a droga
En un estudio clínico de fase I con Irinotecan, 5-FU y leucovorina en 26 pacientes con tumores sólidos, la disposición de Irinotecan no se alteró sustancialmente cuando las drogas se coadministraron. No obstante, la $C_{máx}$ y el ABC 0-24 de SN-38, el metabolito activo, se redujeron (14% y 8%, respectivamente) cuando Irinotecan fue seguido de una administración de 5-FU y leucovorina, comparado a cuando Irinotecan se administró solo, esta secuencia de administración se empleó en los ensayos de combinación y se recomienda (Ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***). No se han realizado estudios formales de interacción de la droga *in vivo* o *in vitro* para evaluar la influencia de Irinotecan en la disposición de 5-FU y leucovorina. No se han estudiado formalmente las posibles interacciones farmacocinéticas de Irinotecan con otros medicamentos administrados de manera concomitante.
Datos preclínicos de seguridad
Toxicología: A continuación se observa la toxicidad intravenosa aguda del Irinotecan en animales **(Tabla 5)**. Se observó letalidad con la administración de una única dosis intravenosa de Irinotecan de aproximadamente 111 mg/kg en ratones y de 73 mg/kg en ratas (aproximadamente 2,6 y 3,4 veces la dosis humana recomendada de 125 mg/m², respectivamente). La muerte estuvo precedida de cianosis, temblores, distrés respiratorio y convulsiones. Los estudios de toxicidad subaguda indican que Irinotecan afecta los tejidos con rápida proliferación celular (médula ósea, epitelio intestinal, timo, bazo, ganglios linfáticos y testículos).

Tabla 5

Toxicidad intravenosa aguda de Irinotecan en animales.	
Especie	**DL_{50} (mg/kg)**
Ratón	132-134
Rata	84-85
Perro	40-80

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El contenido del frasco ampolla debe ser diluido previamente a su perfusión.
Todas las dosis de ***SIBUDAN®***, se deben administrar como una infusión intravenosa, durante 90 minutos.
Posología en pacientes con actividad de UTG1A1 reducida
Cuando se administre ***SIBUDAN®***, solo o combinado con otras drogas, se debe considerar la posibilidad de reducir un escalón de dosis en pacientes homocigóticos para el alelo *28 de UGT1A1. Sin embargo, no se conoce la precisa reducción de dosis en esta población, por lo que debe ser evaluada en base a la tolerancia individual (ver **Tablas 6-9**).
Dosis combinación-agente
Regímenes de la dosis
SIBUDAN® en combinación con 5-FU y leucovorina: SIBUDAN® debe administrarse como infusión intravenosa durante 90 minutos (Ver ***Preparación de la solución para perfusión***). Para todos los regímenes, la dosis de leucovorina se administrará inmediatamente después de ***SIBUDAN®***, donde la administración de 5-FU se producirá inmediatamente después de recibir leucovorina. ***SIBUDAN®*** se usará en la forma recomendada; los regímenes recomendados actualmente se indican en la **Tabla 6**.
La dosis para pacientes con bilirrubina > 2 mg/dl no pueden recomendarse, porque estos pacientes no se incluyeron en los estudios clínicos. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. La administración profiláctica o terapéutica de atropina será considerada en pacientes que experimentan síntomas colinérgicos (Ver ***ADVERTENCIAS, General, Diarrea***).
SIBUDAN® en combinación con cetuximab: Si desea conocer la posología y el método de administración concomitante de cetuximab, consulte la información completa para prescribir del cetuximab. Normalmente, se usa la misma dosis de ***SIBUDAN®*** que se administró en los últimos ciclos del régimen anterior que contenía Irinotecan.
SIBUDAN® no se debe administrar antes de pasada una hora de haber concluida la infusión de cetuximab.
SIBUDAN® en combinación con bevacizumab: Para la posología y modo de administración de bevacizumab, refiérase a la información de prescripción completa de bevacizumab. Bevacizumab se recomienda en combinación con Irinotecan (125 mg/m²) / bolo de 5-FU (500 mg/m²) / leucovorina (20 mg/m²), administrado una vez a la semana durante 4 semanas, cada 6 semanas.
SIBUDAN® en combinación con capecitabina: Para la posología y modo de administración de capecitabina, (Ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***) y refiérase a la información de prescripción completa de capecitabina. La capecitabina está recomendada en combinación con Irinotecan en una dosis inicial de 1000 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas.
Modificaciones de la dosis
Los pacientes serán cuidadosamente controlados para determinar la toxicidad y las dosis de ***SIBUDAN®*** y 5-FU serán modificadas según se requiera para adaptar la tolerancia individual del paciente al tratamiento. De acuerdo con los niveles de dosis recomendados descriptos en la **Tabla 6**, Regímenes de dosis combinación-agente y modificaciones de las dosis, las dosis posteriores serán ajustadas como se sugiere en la **Tabla 7**, Modificaciones de las Dosis recomendadas para los planes de combinación.
Las recomendaciones para la modificación de dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con ***SIBUDAN®***, se deben seguir conforme a la información completa para prescribir cetuximab.
Refiérase a la información de prescripción completa de bevacizumab sobre modificaciones de la dosis del mismo, cuando se administre en combinación con ***SIBUDAN®***/5-FU/leucovorina.
En combinación con capecitabina, para pacientes de 65 años o más, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² dos veces diariamente según la información de prescripción completa para capecitabina. Refiérase también a las recomendaciones para las modificaciones de dosis en el régimen de combinación dado en la información de prescripción completa para capecitabina.
Todas las modificaciones de las dosis se basarán en la peor toxicidad precedente. No se iniciará un curso nuevo de terapia hasta que la toxicidad se haya recuperado a grado 1 o menor según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). El tratamiento puede demorarse de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se recuperó, se debería considerar la discontinuación de la terapia. En la medida que no se desarrolle la toxicidad no tolerada, el tratamiento con ciclos adicionales de ***SIBUDAN®***/5-FU/leucovorina continuaría en forma indefinida mientras que los pacientes sigan experimentando un beneficio clínico.

Tabla 6

Regímenes de dosis combinación-agente y modificaciones de la dosis[a]				
Régimen 1 Ciclo de 6 semanas con bolo 5-FU/leucovorina (el ciclo siguiente comienza el día 43)	***SIBUDAN®*** Leucovorina 5-FU	125 mg/m² IV durante 90 min, d 1, 8, 15, 22		
		20 mg/m² bolo IV, d 1, 8, 15, 22		
		500 mg/m² bolo IV, d 1, 8, 15, 22		
		Niveles de dosis inicial y dosis modificada (mg/m²)		
		Dosis inicial	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis - 2
	SIBUDAN® Leucovorina 5-FU	125	100	75
		20	20	20
		500	400	300
Régimen 2 Ciclo de 6 semanas con infusión 5-FU/leucovorina (el ciclo siguiente comienza el día 43)	***SIBUDAN®*** Leucovorina Bolo 5-FU Infusión 5-FU[b]	180 mg/m² IV durante 90 min, d 1,15, 29		
		200 mg/m² IV, durante 2 h, d 1, 2,15, 16, 29, 30		
		400 mg/m² bolo IV, d 1, 2,15, 16, 29, 30		
		600 mg/m² IV en 22 h, d 1, 2, 15, 16, 29, 30		
		Niveles de dosis inicial y dosis modificada (mg/m²)		
		Dosis inicial	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis - 2
	SIBUDAN® Leucovorina Bolo 5-FU Infusión 5-FU[b]	180	150	120
		200	200	200
		400	320	240
		600	480	360

[a] Las reducciones de dosis por sobre el nivel de dosis -2 en disminuciones de 20% pueden garantizarse a pacientes que siguen experimentando toxicidad. Siempre que no se desarrollen toxicidades intolerables, el tratamiento con ciclos adicionales continuaría en forma indefinida, siempre que los pacientes sigan experimentando un beneficio clínico.
[b] La infusión sigue a la administración del bolo.

Tabla 7

Modificaciones de dosis recomendada para los planes de combinación *SIBUDAN®*/5-FU/leucovorina		
Los pacientes deben recuperar la función intestinal previa al tratamiento sin necesidad de tomar medicamentos antidiarreicos durante al menos 24 horas antes de la próxima administración de quimioterapia. No se iniciará un nuevo ciclo terapéutico hasta que el conteo de granulocitos se haya recuperado a ≥ 1500/mm³, y el conteo de plaquetas se recupere a ≥ 100000/mm³, y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se demorará de 1 a 2 semanas para dar lugar a la recuperación de las toxicidades relacionadas al tratamiento. Si el paciente no se recupera después de 2 semanas de demora, se debería considerar la discontinuación del tratamiento con ***SIBUDAN®***.		
Toxicidad NCI Grado CTC [a] (valor)	**Durante el ciclo de terapia**	**Al inicio de los nuevos ciclos de terapia [b]**
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Neutropenia		
1 (1500 a 1999 / mm³)	Mantener el nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis.
2 (1000 a 1499 / mm³)	↓ 1 nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis.
3 (500 a 999 / mm³)	Omitir la dosis hasta que se resuelva a ≤ grado 2, luego ↓ 1 nivel de dosis.	↓ 1 nivel de dosis.
4 (<500 / mm³)	Omitir la dosis hasta que se resuelva a ≤ grado 2, luego ↓ 2 niveles de dosis.	↓ 2 niveles de dosis.
Fiebre Neutropénica (neutropenia grado 4 y fiebre ≥ grado 2) (NCI)	Omitir la dosis hasta que resuelva, luego ↓ 2 niveles de dosis.	
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis por leucopenia o trombocitopenia, durante el ciclo terapéutico y al inicio de los ciclos posteriores de terapia también se basan en los criterios de toxicidad NCI y son las mismas que se recomiendan para neutropenia arriba.	
Diarrea		
1 (2-3 deposiciones / día > pretrat.[c])	Demorar la dosis hasta que se recupere la función basal, luego administrar la misma dosis.	Mantener el nivel de dosis.
2 (4-6 deposiciones / día > pretrat.)	Omitir la dosis hasta resolución a línea basal, luego ↓ 1 nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis.
3 (7-9 deposiciones / día > pretrat.)	Omitir la dosis hasta que se recupere la función basal, luego ↓ 1 nivel de dosis.	↓ 1 nivel de dosis.
4 (≥ 10 deposiciones / día > pretrat.)	Omitir la dosis hasta que se recupere la función basal, luego ↓ 2 niveles de dosis.	↓ 2 niveles de dosis.
Otras toxicidades no hematológicas [d]		
1	Mantener el nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis.
2	Omitir la dosis, hasta que se resuelva a ≤ grado 1, luego ↓ 1 nivel de dosis.	Mantener el nivel de dosis.
3	Omitir la dosis, (hasta que se resuelva a ≤ grado 2), luego ↓ 1 nivel de dosis.	↓ 1 nivel de dosis.
4	Omitir la dosis (hasta que se resuelva a ≤ grado 2), luego ↓ 2 niveles de dosis.	↓ 2 niveles de dosis
	Ante mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-FU, no ***SIBUDAN®***.	Ante mucositis/estomatitis disminuir sólo 5-FU, no ***SIBUDAN®***.

[a] Instituto Nacional del Cáncer – Criterios de Toxicidad Comunes.
[b] Referido a la dosis inicial usada en el curso anterior.
[c] Previo al tratamiento.
[d] No incluye alopecia, anorexia, astenia.

Plan de dosis de agente único
Regímenes de la dosis: SIBUDAN® se administrará como una infusión intravenosa, durante 90 minutos, tanto para los planes de dosis semanales, como de una vez cada 3 semanas (Ver ***Preparación de la solución para perfusión***).
Los regímenes de la dosis de agente único se indican en la **Tabla 8**.
La reducción en la dosis inicial por un nivel de dosis de ***SIBUDAN®*** se consideraría en pacientes que presenten cualquiera de las siguientes condiciones: edad ≥ 65 años, radioterapia pélvica/abdominal previa, estado de performance de 2, o incremento en los niveles de bilirrubina. La dosis para los pacientes con bilirrubina > 2 mg/dl no puede recomendarse porque dichos pacientes no se incluían en los estudios clínicos.
Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. La administración profiláctica o terapéutica de atropina debería ser considerada en pacientes que experimenten síntomas colinérgicos (Ver ***ADVERTENCIAS, General, Diarrea***)
Modificaciones de las dosis: Se controlarán cuidadosamente a los pacientes para determinar la toxicidad, modificándose las dosis de ***SIBUDAN®*** según corresponda, de modo de adaptarlas a la tolerancia individual al tratamiento.
En base a los niveles de dosis recomendados en la **Tabla 8** (regímenes de agente único de ***SIBUDAN®*** y modificaciones de las dosis), las dosis posteriores serán ajustadas como lo sugiere la **Tabla 9**, (modificaciones recomendadas de las dosis para los programas de agente único).
Todas las modificaciones de las dosis se basarán en la peor toxicidad previa.
No se dará comienzo a un nuevo ciclo de terapia hasta que la toxicidad se haya recuperado a NCI grado 1 o menos. El tratamiento se demoraría de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación del paciente de la toxicidad relacionada al tratamiento. Si el paciente no se recupera, se debería considerar la discontinuación de esta terapia de combinación. Siempre que no se desarrolle una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales de ***SIBUDAN®*** podría continuarse indefinidamente, en la medida que los pacientes sigan beneficiándose desde el punto de vista clínico.

Tabla 8

Regímenes de agente único de *SIBUDAN®* y modificaciones de las dosis			
Regímenes semanales[a]	125 mg/m² IV durante 90 min; d 1, 8, 15, 22 luego descanso por 2 semanas		
	Dosis inicial y niveles de dosis modificados[c] (mg/m²)		
	Dosis inicial	Nivel de dosis – 1	Nivel de dosis - 2
	125	100	75
Régimen de una vez cada 3 semanas[b]	350 mg/m² IV durante 90 min, una vez cada 3 semanas[c]		
	Dosis inicial y niveles de dosis modificados (mg/m²)		
	Dosis inicial	Nivel de dosis – 1	Nivel de dosis - 2
	350	300	250

[a] Las dosis siguientes pueden ajustarse hasta 150 mg/m² o reducirse a 50 mg/m² en reducciones de 25 a 50 mg/m², según la tolerancia individual del paciente.
[b] Las dosis siguientes pueden ser ajustadas hasta un nivel de 200 mg/m² en disminuciones de 50 mg/m² según la tolerancia individual del paciente.
[c] Si no se desarrolla una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales continuaría en forma indefinida, siempre que los pacientes sigan beneficiándose desde el punto de vista clínico.

Tabla 9

Modificaciones de dosis recomendada para los planes de agente único[a]			
No se iniciará un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el conteo de granulocitos se haya recuperado a ≥ 1500/mm³, y el conteo de plaquetas se recupere a ≥ 100000/mm³, y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento debería retrasarse de 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas al tratamiento. Si el paciente no se recupera después de 2 semanas de demora, debería considerarse la discontinuación del tratamiento con ***SIBUDAN®***.			
Peor Toxicidad NCI Grado[b] (Valor)	Durante un ciclo de terapia	Al inicio de los nuevos ciclos de terapia (después de una recuperación adecuada) comparado con la dosis inicial en el ciclo anterior [a]	
	Semanal	Semanal	Una vez c/3 semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel de dosis	↑25 mg/m² hasta una dosis máx. de 150 mg/m²	Mantener el nivel de dosis

prospecto sibudan:Maquetación 1 4/3/16 11:49 Página 2

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al fármaco o a algún componente de la formulación.

ADVERTENCIAS
General
Fuera de un estudio clínico bien diseñado, la inyección de Irinotecan no debe emplearse en combinación con el régimen de la "Clínica Mayo" de 5-FU/leucovorina (administración durante 4 a 5 días consecutivos cada cuatro semanas) por los informes de mayor toxicidad, incluso fallecimientos por toxicidad. Irinotecan debería ser utilizado en la forma recomendada (Ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).
Administración
Irinotecan debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos contra el cáncer. Sólo es posible resolver rápidamente las complicaciones cuando existen medios adecuados de diagnóstico y tratamiento.
Irinotecan sólo debe prescribirse en los siguientes casos una vez que se hayan ponderado los beneficios esperados en función de los posibles riesgos terapéuticos:
• En pacientes con un factor de riesgo, especialmente en aquellos con un estado general de la OMS = 2.
• En los pocos casos aislados en que se considera que es improbable que el paciente cumpla con las recomendaciones en materia de manejo de los eventos adversos (necesidad de tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado combinado con un consumo elevado de líquidos en el momento de la aparición de la diarrea tardía). Se recomienda una estricta supervisión hospitalaria de dichos pacientes.
Diarrea
Irinotecan puede inducir diarrea temprana o tardía, que parecen ser mediadas por diferentes mecanismos. La diarrea temprana o inicial ocurre dentro o durante las 8 horas de administrado Irinotecan y es de naturaleza colinérgica. Es habitualmente transitoria e infrecuentemente severa. Puede estar acompañada de síntomas como rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor, hiperperistaltismo intestinal capaz de causar calambres abdominales. La diarrea temprana o inicial y otros síntomas colinérgicos pueden prevenirse o disminuirse con la administración de atropina (Ver ***ADVERTENCIAS, General, Diarrea***).
Diarrea tardía
Ocurre generalmente más de 8 horas después de la administración de Irinotecan. Puede ser prolongada, y llevar a deshidratación, desbalance electrolítico o sepsis y puede amenazar la vida. En los estudios clínicos probando el cronograma de dosis cada 3 semanas, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue 5 días después de la infusión de Irinotecan. En los estudios clínicos evaluando el cronograma de dosis semanal, la mediana del tiempo de inicio de diarrea tardía fue 11 días después de la administración de Irinotecan. Para los pacientes que inician tratamiento en la dosis semanal de 125 mg/m², la mediana de duración de cualquier grado de diarrea tardía fue de 3 días. Entre los pacientes tratados en la dosis semanal de 125 mg/m² que experimentaron diarrea tardía grado 3 ó 4, la mediana de la duración de todo el episodio de diarrea fue 7 días. Los resultados de un estudio prospectivo con régimen de dosificación semanal no demostraron ninguna diferencia en el índice de inicio de diarrea tardía entre pacientes ≥ 65 años y en pacientes < 65 años de edad. Sin embargo, los pacientes ≥ 65 años, deben ser monitoreados con cuidado por un mayor riesgo de diarrea inicial observada en esta población.
La diarrea tardía debe ser tratada rápidamente con loperamida al primer episodio de heces sueltas o poco formadas o el inicio de movimientos del intestino más frecuentes que los esperados normalmente para el paciente. El régimen de dosis recomendado para loperamida es 4 mg en el primer inicio de la diarrea tardía y después 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente esté sin diarrea por al menos 12 horas. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. No se recomienda loperamida por más de 48 horas consecutivas en estas dosis, por el riesgo de íleo paralítico, ni en menos de 12 horas. No se recomienda la premedicación con loperamida.
Los pacientes con diarrea deben ser cuidadosamente controlados y recibir líquidos y sustitución de electrolitos, si se deshidratan y deben recibir tratamiento antibiótico si desarrollan íleo, fiebre o neutropenia severa.
Además del tratamiento antibiótico, se recomienda la hospitalización para el tratamiento de la diarrea en los siguientes casos:
• Diarrea asociada a fiebre,
• Diarrea grave (que requiera hidratación intravenosa),
• Pacientes con vómitos asociados con diarrea tardía,
• Diarrea que persista durante más de 48 horas después del inicio del tratamiento con loperamida en altas dosis.
Después del primer tratamiento, la administración semanal subsiguiente de Irinotecan debe demorarse en los pacientes hasta que recuperen la función intestinal previa al tratamiento y permanezcan, al menos 24 horas sin necesitar medicación antidiarreica. Si se produce una diarrea tardía de grado 2, 3 ó 4 deberían disminuirse las dosis posteriores de Irinotecan durante el mismo ciclo de tratamiento (Ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).
En caso de continuar con más de diez deposiciones por día o deterioro progresivo del estado general se recomienda suspender el tratamiento y luego de la recuperación del paciente continuar con la administración de Irinotecan, pero en dosis menores.
Síntomas colinérgicos
Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubefacción (vasodilatación), bradicardia e hiperperistaltismo intestinal capaz de causar cólicos abdominales y diarrea temprana (es decir, diarrea que generalmente se produce durante o dentro de las 8 horas posteriores a la administración de Irinotecan). Estos síntomas pueden observarse durante o poco después de la infusión de Irinotecan, se consideran relacionados con la actividad anticolinesterasa del compuesto madre de Irinotecan y es de esperar que ocurran más frecuentemente con las dosis más elevadas de Irinotecan.
Se sugiere considerar la administración de atropina, 0,25 a 1 mg por vía subcutánea o endovenosa, profiláctica o terapéutica, en pacientes que presenten los síntomas mencionados en el párrafo anterior, salvo que esté clínicamente contraindicada. Estos síntomas suelen ocurrir más frecuentemente con altas dosis de Irinotecan.
Hematológicas
Comúnmente Irinotecan causa neutropenia, leucopenia y anemia, algunas de las cuales pueden ser severas y por ello no se debe usar en pacientes con insuficiencia severa de la médula ósea. La trombocitopenia seria es poco común. En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4 del NCI fue significativamente mayor en los pacientes que habían previamente irradiación pélvica/abdominal, que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1,0 mg/dl o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 ó 4 en el primer ciclo de la terapia, que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1,0 mg/dl. No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 ó 4. (Ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES, Poblaciones Especiales, Insuficiencia Hepática).***
Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/u obstrucción intestinal
No se deberá tratar a los pacientes con Irinotecan hasta tanto se resuelva la obstrucción intestinal.
Náuseas y vómitos
Irinotecan es emetogénico. Las náuseas y los vómitos pueden ser graves y generalmente se producen durante o poco tiempo después de la infusión de Irinotecan. Se recomienda que los pacientes reciban agentes antieméticos como medicación previa. Los agentes antieméticos deben administrarse el día del tratamiento, comenzando como mínimo 30 minutos antes de la administración de Irinotecan. Los médicos también deben considerar la posibilidad de indicarles a sus pacientes un régimen antiemético que puedan usar posteriormente en función de las necesidades. Los pacientes con vómitos asociados con diarrea tardía deben ser hospitalizados lo antes posible para recibir tratamiento.
Mielosupresión
Se informaron casos de muerte producida por septicemia como consecuencia de neutropenia grave, en pacientes tratados con Irinotecan, por lo cual no debe administrarse a pacientes con mielosupresión grave. Las complicaciones neutropénicas deben ser tratadas rápidamente con antibióticos.
Se debe interrumpir la terapia en caso de neutropenia febril o si el recuento de neutrófilos cae a menos de 1000/mm³. Luego de que el paciente se recupere, con un recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1000/mm, las dosis posteriores de Irinotecan deben ser reducidas dependiendo del nivel de neutropenia observada (Ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***). El uso del factor estimulante de colonias no es necesario rutinariamente, pero puede considerarse su empleo en pacientes con neutropenia importante. Los individuos homocigóticas para el alelo UGT1A1*28 (UGT1A1 genotipo 7/7) se encuentran en alto riesgo de neutropenia luego del inicio del tratamiento con Irinotecan. En un estudio de 66 pacientes que recibieron Irinotecan como agente único (350 mg/m² una vez cada 3 semanas), la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28 fue del 50%, y en pacientes heterocigotos para este alelo (UGT1A1 genotipo 6/7) la incidencia fue del 12,5%. No se observó neutropenia de grado 4 en los pacientes homocigóticas para el alelo de tipo salvaje (UGT1A1 genotipo 6/6).
En un estudio prospectivo (n=250) para investigar el papel del polimorfismo UGT1A1*28 en el desarrollo de toxicidad en los pacientes tratados con Irinotecan (180 mg/m²) en combinación con 5-FU/leucovorina en perfusión, la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigóticas para el alelo UGT1A1*28 fue del 4,5%, y en pacientes heterocigóticos para este alelo la incidencia fue de 5,3%. Se observó neutropenia de grado 4 en el 1,8% de los pacientes homocigóticos para el alelo de tipo salvaje.
En otro estudio en el que 109 pacientes fueron tratados con Irinotecan (100-125 mg/m²) en combinación con 5-FU/leucovorina en bolo, la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28, fue de 18,2% y en pacientes heterocigóticos para este alelo, la incidencia fue del 11,1%. Se observó neutropenia de grado 4 en el 6,8% de los pacientes homocigóticos para el alelo de tipo salvaje.
Cuando se administra en combinación con otros agentes, o como agente único, una reducción en la dosis inicial de al menos un nivel de Irinotecan, debe ser considerada para los pacientes que se sabe son homocigóticos para el alelo UGT1A1*28. Sin embargo, la reducción de la dosis precisa en esta población de pacientes, no se conoce y las modificaciones de dosis siguientes deben considerarse, basado en la tolerancia de cada paciente al tratamiento (Ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES***).
Hipersensibilidad
Se han observado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas.
Efectos inmunodepresores/Aumento de la susceptibilidad a infecciones
La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluido Irinotecan, puede resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe evitarse en pacientes que reciben Irinotecan. Las vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse; sin embargo, la respuesta a tales vacunas podría verse disminuida.
Colitis/Íleo
Se han informado casos de colitis complicada por ulceración, hemorragia, íleo e infección. Los pacientes que desarrollen íleo deben recibir tratamiento antibiótico de inmediato (Ver ***PRECAUCIONES***).
Extravasación
Irinotecan es administrado por perfusión intravenosa. Deben tomarse recaudos a fin de evitar la extravasación, y el sitio debe ser monitoreado permanentemente ante la posibilidad de aparición de signos de inflamación o dolor. Si se produce una extravasación, se recomienda enjuagar el sitio de venopuntura con agua estéril y aplicar hielo en la zona.
Hepáticas
En estudios clínicos se observaron anormalidades de las enzimas hepáticas grado 3 ó 4, de los Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), en menos del 10% de los pacientes. Estos eventos ocurren típicamente en los pacientes con metástasis hepáticas conocidas y no han sido relacionados claramente con Irinotecan.
Deterioro de la función renal/Insuficiencia renal
Se han identificado raros casos de deterioro de la función renal y de insuficiencia renal aguda, generalmente en pacientes que tuvieron agotamiento del volumen a causa de vómitos y/o diarrea graves. Asimismo se han informado raros casos de disfunción renal debido a síndrome de lisis tumoral.
Neurológicos
Se han observado casos de mareos, que en algunos casos pueden ser una evidencia sintomática de la hipotensión ortostática en pacientes deshidratados.

PRECAUCIONES
General
Cuidados en el sitio de inyección intravenosa: Irinotecan se administra por infusión intravenosa. Se evitará la extravasación y el sitio de la inyección deberá ser observado para detectar posibles signos de inflamación. Si se produjera una extravasación, se deberá enjuagar el sitio con agua estéril y se recomienda colocar hielo.
Medicación previa con antieméticos: Irinotecan es emetogénico. Se recomienda que los pacientes reciban medicación previa con agentes antieméticos. En los estudios clínicos la mayoría de los pacientes recibieron 10 mg de dexametasona dada junto con otro tipo de agente antiemético, por ejemplo el bloqueante 5-HT3 (por ejemplo: ondansetron o granisetron).
Los agentes antieméticos deben ser dados el día del tratamiento comenzando por lo menos 30 minutos antes de ser administrado Irinotecan.
Los médicos también considerarán dispensar a los pacientes un régimen antiemético para un uso posterior si es necesario.
Tratamiento de síntomas colinérgicos: La administración profiláctica o terapéutica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté contraindicada para el paciente), debería considerarse en pacientes con rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor, calambres abdominales o diarrea (producida durante o dentro de las 8 horas posteriores a la administración de Irinotecan). Estos síntomas pueden observarse más frecuentemente con las dosis más elevadas de Irinotecan.
Aparato respiratorio: Se han observado casos de disnea grados 3 ó 4 según la clasificación del NCI. Se desconoce en qué grado pueden haber contribuido a la disnea el compromiso pulmonar maligno u otras neumopatías preexistentes. En los primeros estudios japoneses se observó un pequeño porcentaje de pacientes con un síndrome pulmonar potencialmente fatal caracterizado por la presencia de disnea, fiebre y un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax. Fue difícil evaluar el aporte de Irinotecan a estos eventos preliminares ya que estos pacientes también tenían tumores pulmonares y algunos tenían neumopatías no malignas preexistentes.
La enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta en forma de infiltrados pulmonares, es rara durante el tratamiento con Irinotecan. La neumopatía intersticial puede ser fatal. Los factores de riesgo posiblemente relacionados con el desarrollo de la neumopatía intersticial son neumopatía preexistente, uso de fármacos neumotóxicos, radioterapia y factores estimulantes de colonias. Los pacientes que presentan factores de riesgo deben ser monitoreados exhaustivamente para detectar posibles síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con Irinotecan.
Otras: Como este producto contiene sorbitol, no es apto para pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Poblaciones especiales
Pacientes con riesgo especial: Los médicos extremarán las precauciones el controlar los efectos de Irinotecan en pacientes ancianos (mayores a 65 años) y en los que hubieran recibido antes una irradiación pélvica abdominal.
Insuficiencia hepática: El uso de Irinotecan en pacientes con disfunción hepática significativa no ha sido evaluado. En los estudios clínicos para todos los regímenes de dosis, Irinotecan no fue administrado a los pacientes con niveles séricos de bilirrubina > 2,0 mg/dl, o con niveles de transaminasas > 3 veces el límite superior normal, sino presentaban metástasis hepáticas, o > 5 veces el límite superior normal en aquellos con metástasis hepáticas. En los estudios clínicos de los regímenes de dosis semanales, los pacientes con elevaciones moderadas en los niveles séricos basales de bilirrubina total (1,0 a 2,0 mg/dl) presentaron una probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia de grado 3 ó 4 durante el primer ciclo de aquellos con niveles de bilirrubina < 1,0 mg/dl (50% [19/38] vs 18% [47/226]; p < 0,001) (Ver ***FARMACOCINÉTICA, Farmacocinética en poblaciones especiales, Insuficiencia hepática***). Los pacientes con glucuronidación deficiente de bilirrubina, tales como aquellos con síndrome de Gilbert, pueden presentar un mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben una terapia con Irinotecan.
Pacientes geriátricos: En estos pacientes deben aplicarse específicas recomendaciones de dosificación, dependiendo del régimen utilizado.
Análisis de laboratorio: Antes de comenzar el tratamiento con cada dosis de Irinotecan, se recomienda el recuento de glóbulos blancos con recuento diferencial, determinación de hemoglobina y recuento plaquetario. Estos estudios deberán repetirse cada vez que el médico lo considere necesario.
UGT1A1 Test: Una prueba de laboratorio está disponible para determinar el estado de los pacientes UGT1A1. La prueba puede detectar los genotipos UGT1A1 6/6, 6/7 Y 7/7 (Ver ***ADVERTENCIAS***).
Uso en embarazo y lactancia: No administrar a mujeres embarazadas. Además se debe advertir a las mujeres en edad fértil evitar el embarazo mientras están en tratamiento con Irinotecan. Debido a que muchos fármacos se excretan por leche materna, con riesgos de generar efectos adversos severos en el recién nacido, no se recomienda administrar Irinotecan durante la lactancia.
Uso en Pediatría: Su eficacia y seguridad no han sido probadas en pacientes pediátricos.
Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos de una única rama. Se enrolaron 170 niños con tumores sólidos refractarios en un estudio de fase 2 en el cual se administraron 50 mg/m² de Irinotecan en forma de infusión durante 5 días consecutivos cada 3 semanas. Cincuenta y cuatro (54) pacientes (31,8%) desarrollaron neutropenia de grado 3-4. La neutropenia se complicó con fiebre en 15 (8,8%) pacientes. Se observó diarrea de grado 3-4 en 35 (20,6%) pacientes. Este perfil de eventos adversos fue comparable al informado en la población adulta.
En el segundo estudio de fase 2 participaron 21 niños con rabdomiosarcoma no tratado previamente que recibieron 20 mg/m² de Irinotecan en forma de infusión durante 5 días consecutivos las semanas 0, 1, 3 y 4. A este tratamiento con un único agente le siguió un tratamiento multimodal. La Inscripción de pacientes para la fase de tratamiento con Irinotecan como único agente se suspendió debido a la alta tasa (28,6%) de progresión de la enfermedad y de muertes precoces (14%). El perfil de eventos adversos de este estudio fue diferente al que se observó en los adultos; los eventos de grado 3 ó 4 más significativos fueron deshidratación en 6 pacientes (28,6%) asociada con hipocalemia grave en 5 pacientes (23,8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%); además, se informó infección de grado 3-4 en 5 pacientes (23,8%) (en todos los ciclos de tratamiento e independientemente de la relación causal).
Uso en insuficiencia renal: La influencia de la insuficiencia renal en la eliminación de Irinotecan no ha sido suficientemente estudiada.
Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad
No se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo con Irinotecan. Sin embargo, se administró a ratas una dosis intravenosa de Irinotecan 2 mg/kg o 25 mg/kg una vez a la semana durante 13 semanas con una subsecuente observación durante 91 semanas. En estas condiciones, hubo una significativa tendencia lineal a la dosis en cuanto a la incidencia combinada de pólipos estromales endometriales del cuerno uterino y sarcomas estromales endometriales.
Ni Irinotecan ni SN-38 demostraron ser mutagénicos en ensayos Ames *in vitro*.
Irinotecan resultó ser clastogénico en ensayos *in vitro* (aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino) e *in vivo* (ensayo de micronúcleos en ratones).
No se observaron efectos adversos importantes en la fertilidad ni en el rendimiento general reproductivo después de la administración intravenosa de Irinotecan en dosis de hasta 6 mg/kg/día en ratas y conejos. Sin embargo, se observó atrofia de los órganos reproductores masculinos después de dosis múltiples diarias de Irinotecan, tanto en roedores con 20 mg/kg como en perros con 0,4 mg/kg.
La radiactividad relacionada con el ^{14}C-Irinotecan atraviesa la placenta de las ratas después de la administración intravenosa de 10 mg/kg (que en diferentes estudios produjo valores de $C_{máx}$ y ABC de Irinotecan 3 y 0,5 veces, respectivamente, los valores correspondientes en pacientes que recibieron 125 mg/m²). Irinotecan fue teratogénico en ratas en dosis superiores a 1,2 mg/kg/día (que en estudios diferentes produjeron valores de $C_{máx}$ y ABC aproximadamente 2/3 y 1/40, respectivamente, de los correspondientes valores en pacientes que recibieron 125 mg/m²) y en conejos con dosis de 6,0 mg/kg/día aproximadamente la mitad de la dosis humana semanal recomendada en base a mg/m². Los efectos teratogénicos incluyeron diversas anomalías externas, viscerales y óseas. Irinotecan administrado a las crías de ratas durante el período posterior a la organogénesis hasta el destete en dosis de 6 mg/kg/día provocó una reducción de la capacidad de aprendizaje y una pérdida de peso corporal en las crías hembra.
Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas
No se ha evaluado el efecto de Irinotecan sobre la capacidad de conducir u operar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que sientan mareos o alteraciones visuales dentro de las 24 horas posteriores a la administración de Irinotecan, y que no conduzcan ni operen máquinas en caso de observar tales síntomas (ver ***ADVERTENCIAS***).
Interacción con otras drogas
Bloqueantes neuromusculares: Dado que Irinotecan posee actividad anticolinesterasa, no es posible descartar la interacción entre Irinotecan y los bloqueantes neuromusculares. Los fármacos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y antagonizar los efectos de bloqueo neuromuscular de los fármacos no despolarizantes.
Agentes antineoplásicos: Los efectos adversos de Irinotecan podrían ser exacerbados por otros agentes antineoplásicos con efectos adversos similares como mielosupresión o diarrea.
Los pacientes que hubieran sido irradiados en la zona pélvica/abdominal presentarán un mayor riesgo de mielosupresión severa, después de la administración de Irinotecan. Si bien la administración de Irinotecan, conjuntamente con la irradiación no ha sido estudiada en forma adecuada, no se recomienda la aplicación conjunta de ambos tratamientos.
Dexametasona: Se manifestó linfocitopenia en pacientes que recibían Irinotecan y es posible que la administración de dexametasona empleada en la profilaxis antiemética, haya aumentado la posibilidad de ese efecto. No obstante, no se han observado infecciones oportunistas serias, ni se atribuyeron complicaciones referidas específicamente a la linfocitopenia.
Se ha informado también hiperglucemia en pacientes tratados con Irinotecan. Usualmente esto se ha observado en aquellos pacientes con una historia de diabetes mellitus o de intolerancia a la glucosa, anterior a la administración de Irinotecan. Es probable que dexametasona, administrada en la profilaxis antiemética contribuya a la hiperglucemia de algunos pacientes.
Proclorperazina: La incidencia de acatisia (1,3%) en ensayos clínicos fue mayor de 8,5% cuando se administró en el mismo día proclorperazina e Irinotecan que la que se observó cuando se administraron las mismas drogas en días diferentes.
El 8,5% de incidencia está comprendido en el rango informado cuando se administra proclorperazina como medicación previa al uso de otros agentes quimioterápicos.
Laxantes: Es de esperar que el uso de laxantes durante el tratamiento con Irinotecan empeore la incidencia o gravedad de la diarrea lo cual todavía no ha sido estudiado.
Diuréticos: En vista del riesgo potencial de deshidratación secundaria al vómito y/o diarrea inducida por Irinotecan, el médico quizás prefiera suspender los diuréticos durante la administración de Irinotecan y sin dudas, en los períodos de vómitos y diarrea.
Anticonvulsivantes: La administración concomitante de fármacos anticonvulsivantes inductores de la isoforma CYP3A del citocromo P450 (por ej.: carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) reduce la exposición al SN-38. Se debe analizar la posibilidad de reemplazarlos o de comenzar a administrar anticonvulsivantes no inductores de la enzima como mínimo, una semana antes de comenzar la administración de Irinotecan en aquellos pacientes que requieran tratamiento anticonvulsivante.
Ketoconazol: El clearance de Irinotecan se reduce en gran medida en los pacientes que reciben concomitantemente ketoconazol, lo cual aumenta la exposición al metabolito activo SN-38. Se debe suspender la administración del ketoconazol como mínimo, 1 semana antes de comenzar la administración de Irinotecan y no debe administrarse durante el tratamiento con Irinotecan.
Hierba de San Juan (Hypericum perforatum): La exposición al metabolito activo SN-38 se reduce en los pacientes que toman concomitantemente hierba de San Juan. La hierba de San Juan debe suspenderse como mínimo, 1 semana antes del primer ciclo de Irinotecan y no debe administrarse durante el tratamiento con Irinotecan.
Sulfato de atazanavir: La coadministración de sulfato de atazanavir, un inhibidor del CYP3A4 y del UGT1A1, podría aumentar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo de Irinotecan. Los médicos deben tenerlo en cuenta cuando coadministren estos dos fármacos.
Bevacizumab: Los resultados de un estudio destinado a evaluar la interacción droga-droga no demostraron efecto significativo del bevacizumab en la farmacocinética de Irinotecan y su metabolito activo SN-38.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Tanto los pacientes, como aquellas personas que están a su cuidado deben ser informados sobre los efectos tóxicos esperados durante el tratamiento con Irinotecan, sobre todo en sus manifestaciones gastrointestinales, por ejemplo náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea e infección. El paciente debe ser informado para disponer de inmediato loperamida y comenzar el tratamiento por diarrea tardía (se produce, por lo general, más de 24 horas después de la administración de Irinotecan) en el primer episodio de deposiciones escasamente moldeadas o blandas, o al manifestarse movimientos intestinales más frecuentes de los normalmente esperados para el paciente.
El uso de loperamida a las dosis mencionadas no se recomienda durante períodos mayores a 48 horas consecutivas, debido al riesgo de íleo paralítico. Durante la noche el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas, y deberá informar al médico si se produce diarrea. No se recomienda administración previa de loperamida (ver ***ADVERTENCIAS***).
Deberá evitarse el uso de productos laxantes ante la posibilidad de exacerbación del cuadro de diarrea y el paciente deberá consultar con el médico previo al uso de cualquier laxante.
El paciente deberá informar al médico ante la aparición de diarrea por primera vez durante el tratamiento; heces negras o sanguinolentas; incapacidad de ingerir líquidos por vía oral debido a náuseas o vómitos, incapacidad de controlar la diarrea en el término de 24 horas, fiebre o evidencia de infección, o cuando se observen síntomas de deshidratación, por ejemplo desmayo, aturdimiento o mareos después de la administración de Irinotecan.
Se alertará al paciente sobre la posibilidad de alopecia.

REACCIONES ADVERSAS
El efecto adverso más frecuente es la diarrea. Irinotecan induce con mucha frecuencia la aparición de diarrea precoz y tardía, al parecer, por mecanismos diferentes. La diarrea temprana es de naturaleza colinérgica y puede estar precedida por dolores, diaforesis o calambres abdominales y puede ser atenuada por atropina. La diarrea tardía puede ocasionar deshidratación severa, alterar el equilibrio electrolítico y poner en riesgo la vida del paciente, y debe tratarse rápidamente con loperamida y reposición de líquidos y electrolitos si es necesario.
Otros efectos adversos frecuentes son: vómitos, náuseas, neutropenia, leucopenia y anemia. Los trastornos hematológicos pueden conducir a sepsis neutropénica y muerte en un número reducido de pacientes.
En forma ocasional se observa astenia, anorexia, constipación, flatulencia, estomatitis, dispepsia y fiebre.
Muy ocasionalmente se detectó dolor abdominal, alopecia, cefalea, dolor lumbar, escalofríos, infección leve, edema, distensión abdominal, pérdida de peso, sudoración, erupción, disnea, aumento de la tos, insomnio, mareos y vasodilatación.
Ensayos clínicos
Se han recogido y analizado exhaustivamente los datos sobre reacciones adversas provenientes del programa de estudios clínicos sobre cáncer colorrectal metastásico recurrente o progresivo después del tratamiento basado en 5-FU (segunda línea), los cuales se presentan a continuación (población de pacientes descripta a continuación). Se espera que las reacciones adversas relacionadas con otras indicaciones sean similares a las observadas en el tratamiento del cáncer colorrectal en segunda línea.
Las reacciones adversas que se detallan en esta sección se refieren a Irinotecan. No hay evidencia de que el perfil de seguridad de Irinotecan sea influenciado por cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales que han sido informadas son los que eran de esperar para cetuximab (como erupción cutánea de tipo acneiforme). En consecuencia, también se debe consultar el prospecto de cetuximab.
La hipertensión grado 3 fue el principal riesgo significativo implicado por la adición de bevacizumab al bolo de Irinotecan/5-FU/ leucovorina. Además, con este régimen hubo un pequeño aumento en los eventos adversos diarrea y leucopenia de grado 3-4 de la quimioterapia, en comparación con los pacientes que recibían solamente Irinotecan/5-FU/leucovorina en bolo. Para otra información sobre reacciones adversas en combinación con bevacizumab, refiérase al prospecto de bevacizumab.
Las reacciones adversas de la droga reportadas en pacientes tratados con la combinación de Irinotecan más capecitabina adicional a las vistas con monoterapia de capecitabina u observadas a una frecuencia grupal superior con la combinación comparados con la monoterapia de capecitabina incluye:
Muy común, todos los grados: trombosis/embolismo.
Común, todos los grados: reacción de hipersensibilidad, isquemia cardíaca/infarto.
Común, grado 3 y grado 4: neutropenia febril.
Para la información completa de las reacciones adversas de capecitabina, refiérase al prospecto de capecitabina.
Las reacciones adversas de droga grado 3 y grado 4 reportadas en pacientes tratados con Irinotecan en combinación con capecitabina y bevacizumab adicionalmente a las observadas con la monoterapia de capecitabina o vistas a una frecuencia grupal superior con la combinación comparado con la monoterapia de capecitabina incluyen:
Común, grado 3 y grado 4: neutropenia, trombosis/embolismo, hipertensión e isquemia cardíaca/infarto.
Para la información completa de las reacciones adversas de capecitabina, refiérase a los prospectos de capecitabina y bevacizumab.
Estudios clínicos con el régimen de 100 a 125 mg/m² semanales como agente único
Se evaluó el régimen semanal de Irinotecan en tres estudios clínicos, 304 pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, que recurrieron o progresaron después de la terapia con 5-FU. En cinco casos (1,6%) los decesos fueron potencialmente relacionados a la droga. Estos pacientes presentaron una constelación de eventos médicos (mielosupresión, sepsis neutropénica sin fiebre, obstrucción del intestino delgado, acumulación de líquido, estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación), entre los cuales se incluyen los efectos conocidos de Irinotecan. La fiebre neutropénica, definida, según la clasificación del NCI, como neutropenia grado 4 con fiebre grado 2 o mayor, se produjo en otros nueve pacientes. Estos pacientes se recuperaron con el cuidado adecuado. Ochenta y un pacientes (26,6%) se internaron por reacciones adversas por hechos relacionados a la administración de Irinotecan. Las causas principales de hospitalización relacionada a la droga fueron: diarrea con o sin náuseas y/o vómitos; neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y con o sin fiebre y náuseas y/o vómitos.
Se hicieron ajustes en la dosis de Irinotecan durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos posteriores, según la tolerancia individual. Las razones más comunes de reducción de dosis fueron: diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3%) interrumpieron el tratamiento con Irinotecan por reacciones adversas.
Estudios clínicos con el régimen de 300 a 350 mg/m² una vez cada tres semanas como agente único
En dos estudios en los cuales se administró Irinotecan una vez cada 3 semanas participó un total de 316 pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad había progresado después del tratamiento previo con 5-FU. Tres (1%) muertes estuvieron potencialmente relacionadas con el tratamiento con Irinotecan y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea de grado 4 y astenia, respectivamente. Se registraron hospitalizaciones a causa de eventos adversos serios, relacionados o no con la administración de Irinotecan, al menos una vez en el 60% de los pacientes que recibieron Irinotecan y el 8% de los pacientes tratados con Irinotecan suspendió el tratamiento a causa de los eventos adversos.
Lista de Eventos adversos
En la **Tabla 10** se detallan por órgano o sistema afectado y en orden descendiente de frecuencia los eventos adversos relacionados a la droga (grados 1-4 según la clasificación del NCI) a criterio del investigador que se informaron en más del 10% de los 304 pacientes que participaron en los tres estudios en los que se administró el régimen de dosis semanal.

Tabla 10

Eventos adversos de grado 1 a 4 según la clasificación del NCI relacionados con la droga quese observaron en más del 10% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos.	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea tardía, náuseas, vómitos, diarrea temprana, cólicos/dolores abdominales, anorexia, estomatitis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, anemia, neutropenia
Trastornos generales y en el sitio de aplicación	Astenia, fiebre.
Trastornos metabólicos y nutricionales	Pérdida de peso, deshidratación
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia
Trastornos vasculares	Eventos tromboembólicos (incluyen angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia en las extremidades inferiores, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, trastornos vasculares periféricos, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastornos vasculares)

En las **Tablas 11 a 13** se detallan los eventos adversos de grado 3 ó 4 según la clasificación del NCI que se informaron en los estudios clínicos realizados con los regímenes de dosis semanales y una vez cada 3 semanas (N=620).

Tabla 11

Eventos adversos de grado 3 ó 4 según la clasificación del NCI relacionados con la droga que se observaron en más del 10% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea tardía, náuseas, cólicos/dolores abdominales
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Leucopenia, neutropenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia

Tabla 12

Eventos adversos de grado 3 ó 4 según la clasificación del NCI relacionados con la droga que se observaron en el 1% al 10% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos.	
Infecciones e infestaciones	Infección
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea temprana, constipación, anorexia, mucositis.
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia, trombocitopenia
Trastornos generales y en el sitio de aplicación	Astenia, fiebre, dolor.
Trastornos metabólicos y nutricionales	Deshidratación, hipovolemia
Trastornos hepatobiliares	Bilirrubinemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea
Laboratorio	Aumento de la creatinina

Tabla 13

Eventos adversos de grado 3 ó 4 según la clasificación del NCI relacionados con la droga que se observaron en menos del 1% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos	
Infecciones e infestaciones	Sepsis
Trastornos gastrointestinales	Trastornos rectales, moniliasis gastrointestinal
Trastornos generales y en el sitio de aplicación	Escalofríos, malestar general
Trastornos metabólicos y nutricionales	Pérdida de peso, hipocalemia, hipomagnesemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, signos cutáneos
Trastornos del sistema nervioso	Anomalías en la marcha, confusión, cefaleas
Trastornos cardíacos	Hipotensión, síncope, trastornos cardiovas