

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR solución inyectable 100 mg/5 mL
(Irinotecán clorhidrato trihidrato)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Camptosar solución inyectable 100 mg/5 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente Activo: Irinotecán clorhidrato

Cada mililitro (mL) de solución estéril, contiene 20 mg de irinotecán clorhidrato (sobre la base de la sal trihidratada).

3. FORMA FARMACÉUTICA

La solución estéril de irinotecán es una solución acuosa de color amarillo pálido, clara, que requiere dilución para su administración intravenosa.

4. DETALLES CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

El irinotecán está indicado como tratamiento de agente único o en combinación, para pacientes con:

- Terapia de primera línea en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorina para pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
- Tratamiento del cáncer metastásico de colon y recto refractario a 5-fluorouracilo.
- Cáncer gástrico inoperable o recurrente.

Irinotecán en combinación con cetuximab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión de receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), después del fracaso de una terapia citotóxica que contenga irinotecán (ver la sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas**).

El irinotecán en combinación con 5-FU, ácido folínico (AF) y bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto (ver la sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas**).

Posología y método de administración

Todas las dosis de irinotecán se deben administrar como una perfusión intravenosa, durante 30 a 90 minutos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

Regímenes de dosificación como agente único

Los regímenes de dosis única se han estudiado extensamente para el cáncer colorrectal metastásico. Estos regímenes se pueden usar en el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico, excepto para el cáncer colorrectal (ver la sección **4.1 Indicaciones terapéuticas**).

Dosis inicial

Régimen de Dosificación Semanal. La dosis inicial recomendada de irinotecán como agente único, es 125 mg/m². Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 100 mg/m²), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: radioterapia extensa previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6 semanas, comprendiendo un tratamiento semanal durante 4 semanas, seguido por un descanso de 2 semanas.

Régimen de Dosificación Una Vez Cada 2 Semanas. La dosis inicial usualmente recomendada de irinotecán, es de 250 mg/m² cada 2 semanas, por perfusión intravenosa. Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 200 mg/m²), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años y más, radioterapia extensa previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico.

Régimen de Dosificación Una Vez Cada 3 Semanas. La dosis inicial usualmente recomendada de irinotecán para el régimen de dosificación una vez cada 3-semanas, es 350 mg/m². Se puede considerar una dosis inicial menor (por ej., 300 mg/m²), para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años y más, radioterapia extensa previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico.

Poblaciones especiales***Pacientes con función hepática deteriorada***

En los pacientes con disfunción hepática, se recomiendan las siguientes dosis iniciales:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Tabla 1. Dosis Iniciales en Pacientes con Disfunción Hepática:
Régimen Semanal como Agente Único

Concentración de Bilirrubina Sérica Total	Concentración de ALT/AST Sérica	Dosis Inicial, mg/m ²
1,5-3,0 x LSNI	≤5,0 x LSNI	60
3,1-5,0 x LSNI	≤5,0 x LSNI	50
<1,5 x LSNI	5,1-20,0 x LSNI	60
1,5-5,0 x LSNI	5,1-20,0 x LSNI	40

Tabla 2. Dosis Iniciales en Pacientes con Disfunción Hepática:
Régimen Una Vez Cada 3-Semanas como Agente Único

Concentración de Bilirrubina Sérica Total	Dosis Inicial, mg/m ²
1,5-3,0 x LSNI	200
>3,0 x LSNI	No se recomienda ^a

^a La seguridad y la farmacocinética de irinotecán administrado una vez cada 3-semanas no se han definido en pacientes con bilirrubina >3,0 x límite superior normal institucional (LSNI) y este régimen no se puede recomendar para esos pacientes.

Pacientes con función renal deteriorada

No se han efectuado estudios en esta población (ver la sección 5.2 **Propiedades farmacocinéticas**). Por lo tanto, se deben tomar precauciones en pacientes con función renal deteriorada. No se recomienda el uso del irinotecán en pacientes en diálisis.

Regímenes de dosificación como agente de combinación

Dosis inicial

Irinotecán en combinación con 5-Fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina. El uso del irinotecán en combinación con 5-FU y leucovorina, se recomienda en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Las dosis iniciales recomendadas son 125 mg/m² de irinotecán, 500 mg/m² de 5-FU y 20 mg/m² de leucovorina. Se pueden considerar dosis iniciales menores de irinotecán (p. ej., 100 mg/m²) y 5-FU (por ej., 400 mg/m²) para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años y más, radioterapia extensa previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6 semanas, comprendiendo tratamiento durante 4 semanas, seguidos por un descanso de 2 semanas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

Irinotecán en Combinación con Cisplatino. Irinotecán ha sido estudiado en combinación con cisplatino. Este régimen se puede usar en el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico (ver la sección **4.1 Indicaciones terapéuticas**).

La dosis inicial recomendada es 65 mg/m² de irinotecán y 30 mg/m² de cisplatino. Se puede considerar una dosis inicial menor de irinotecán (ej., 50 mg/m²) para pacientes con alguna de las siguientes condiciones: 65 años y más, radioterapia extensa previa, estatus de desempeño de 2, niveles de bilirrubina aumentados o cáncer gástrico. El tratamiento se debe administrar en ciclos repetidos de 6-semanas, comprendiendo tratamiento durante 4 semanas, seguidos por un descanso de 2-semanas.

Irinotecán en Combinación con Cetuximab. Para la posología y método de administración de cetuximab concomitante, refiérase a la información de prescripción completa del cetuximab (ver la sección **4.1 Indicaciones terapéuticas**).

Normalmente se usa la misma dosis de irinotecán, administrándola en los últimos ciclos del régimen contentivo de irinotecán. El irinotecán no debe ser administrado antes de 1 hora después que haya finalizado la perfusión de cetuximab.

Irinotecán en Combinación con Bevacizumab. Para la posología y método de administración del bevacizumab, refiérase a la información de prescripción completa del bevacizumab. El bevacizumab se recomienda en combinación con el irinotecán (125 mg/m²) / bolo de 5-FU (500 mg/m²) / ácido folínico (20 mg/m²), administrado una vez a la semana durante 4 semanas, cada 6 semanas.

Duración del tratamiento

Para ambos regímenes, de agente único y de combinación de agentes, el tratamiento con ciclos adicionales de irinotecán se puede continuar indefinidamente en los pacientes que logren una respuesta tumoral o en aquellos cuyo cáncer permanezca estable. Los pacientes se deben monitorear a fondo para determinar toxicidad y se les debe suspender la terapia si se produce una toxicidad inaceptable, que no responda a la modificación de la dosis y a la atención médica de soporte rutinaria.

Recomendaciones para las modificaciones de las dosis

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo de terapia subsiguiente, para los regímenes de agente único, están descritas en la Tabla 3. Estas recomendaciones están basadas en las toxicidades observadas más comúnmente con la administración

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

del irinotecán. Para las modificaciones al inicio de un ciclo de terapia subsiguiente, la dosis del irinotecán se debe disminuir con relación a la dosis inicial del ciclo anterior.

Las modificaciones de las dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo de terapia subsiguiente, para el irinotecán, 5-FU y leucovorina, están descritas en la Tabla 4.

Las modificaciones de las dosis recomendadas del irinotecán y el cisplatino al inicio de cada ciclo de terapia están descritas en la Tabla 5, mientras que las modificaciones recomendadas para las dosis durante un ciclo de terapia están descritas en la Tabla 6.

Las recomendaciones para las modificaciones de las dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con el irinotecán, deben seguirse de acuerdo con la información de prescripción completa del cetuximab.

Refiérase a la información de prescripción completa del bevacizumab para modificaciones de dosis de bevacizumab, cuando se administre en combinación con irinotecán/5-FU/AF.

Todas las modificaciones de las dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente. No se debe comenzar un nuevo ciclo de terapia, hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un grado 2 o menor. El tratamiento se puede retrasar 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado, se debe considerar la discontinuación del irinotecán.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Tabla 3. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS RECOMENDADAS PARA LOS REGÍMENES DE AGENTE ÚNICO^a

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado hasta $\geq 1.500/\text{mm}^3$, el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el mismo. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se debe considerar la discontinuación del irinotecán.

Toxicidad Grado NCI ^b (Valor)	Durante un Ciclo de Terapia	Al Inicio de Cada Ciclo de Terapia Subsiguiente (Después de una Recuperación Adecuada), Comparándola con la Dosis Inicial del Ciclo Anterior ^a	
	Semanalmente	Semanalmente	Una vez cada 2 o 3 Semanas
Sin toxicidad	Mantener el nivel de la dosis	$\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta una dosis máxima de 150 mg/m^2	Mantener el nivel de la dosis
Neutropenia 1 (1.500 a $1.999/\text{mm}^3$) 2 (1.000 a $1.499/\text{mm}^3$) 3 (500 a $999/\text{mm}^3$) 4 ($<500/\text{mm}^3$)	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado ≤ 2 Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado ≤ 2	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Neutropenia Febril (neutropenia grado 4 y fiebre de grado ≥ 2)	Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ cuando se haya resuelto	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de las dosis por leucopenia, trombocitopenia y anemia, durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos de terapia subsiguientes, también están basadas en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas anteriormente para neutropenia.		
Diarrea 1 (2-3 deposiciones/día > pre-tx ^c) 2 (4-6 deposiciones/día > pre-tx ^c) 3 (7-9 deposiciones/día > pre-tx ^c) 4 (≥ 10 deposiciones/día > pre-tx ^c)	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado ≤ 2 Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado ≤ 2	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
Otras toxicidades no hematológicas ^d 1 2 3 4	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Omitir la dosis, luego $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado ≤ 2 Omitir la dosis, luego $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ al resolverse a un grado ≤ 2	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Mantener el nivel de la dosis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$

^a Todas las modificaciones de las dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente

^b Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés)

^c Pretratamiento

^d Excluyendo alopecia, anorexia, astenia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Tabla 4. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS RECOMENDADAS PARA LOS REGÍMENES DE COMBINACIÓN IRINOTECÁN/5-FLUOROURACILO/LEUCOVORINA

Los pacientes deben recuperar su función intestinal pretratamiento, sin requerimiento de medicación antidiarreica por lo menos durante 24 horas antes de la administración de la siguiente quimioterapia. No se debe iniciar un nuevo ciclo de terapia, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a $\geq 1.500/\text{mm}^3$ y el recuento de plaquetas se haya recuperado a $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se debe considerar discontinuar el irinotecán.

Toxicidad Grado NCI ^b (Valor)	Durante un Ciclo de Tratamiento	Al Inicio de los Ciclos de Tratamiento Subsiguientes
Sin toxicidad	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Neutropenia		
1 (1.500 a 1999/mm ³)	Mantener el nivel de la dosis ^c	Mantener el nivel de la dosis ^c
2 (1000 a 1499/mm ³)	↓ 1 nivel de dosis ^d	Mantener el nivel de la dosis
3 (500 a 999/mm ³)	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado ≤ 2	↓ 1 nivel de dosis ^d
4 (< 500/mm ³)	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a un grado ≤ 2 ^d	↓ 2 niveles de dosis
Neutropenia Febril (neutropenia grado 4 y fiebre de grado ≥ 2)	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse	↓ 2 niveles de dosis
Otras toxicidades hematológicas	Las modificaciones de la dosis por leucopenia o trombocitopenia durante un ciclo de tratamiento y al inicio de los ciclos de tratamiento subsiguientes, también están basadas en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas antes por neutropenia.	
Diarrea		
1 (2-3 deposiciones/día > pre-tx ^e)	Retrasar la dosis hasta retorno basal, luego dar la misma dosis	Mantener el nivel de la dosis
2 (4-6 deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a línea base	Mantener el nivel de la dosis
3 (7-9 deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a línea base	↓ 1 nivel de dosis
4 (≥10 deposiciones/día > pre-tx)	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a línea base	↓ 2 niveles de dosis
Otras toxicidades no hematológicas ^f		
1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
2	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado ≤ 1	Mantener el nivel de la dosis
3	Omitir la dosis, luego ↓ 1 nivel de dosis al resolverse a un grado ≤ 2	↓ 1 nivel de dosis
4	Omitir la dosis, luego ↓ 2 niveles de dosis al resolverse a un grado ≤ 2	↓ 2 niveles de dosis
	Por mucositis/estomatitis disminuir sólo el 5-FU, no el irinotecán ^g	Por mucositis/estomatitis disminuir solamente el 5-FU, no el irinotecán. ^g

^a La modificación de la dosis se refiere al irinotecán y el 5-FU; la dosis de LV permanece fija en 20 mg/m² (sin ajustes).

^b Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés)

^c Referido a la dosis inicial del ciclo precedente.

^d Irinotecán: reducciones del nivel de dosis = decrementos de 25 mg/m²; 5-Fluorouracilo: reducciones del nivel de dosis = decrementos de 100 mg/m²

^e Pretratamiento

^f Excluyendo alopecia, anorexia, astenia

^g Para mucositis/estomatitis disminuir sólo el 5-FU, no el irinotecán.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Tabla 5. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS AL COMENZAR UN NUEVO CICLO DE UN RÉGIMEN DE COMBINACIÓN de CISPLATINO E IRINOTECÁN (mg/m²)

Basadas en la Peor Toxicidad Observada en el Ciclo Anterior

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento, hasta que el recuento de granulocitos se haya recuperado a $\geq 1.500/\text{mm}^3$, y el recuento de plaquetas se haya recuperado a $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo. El tratamiento se debe retrasar de 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2-semanas, se debe considerar discontinuar el irinotecán.

Toxicidad Grado NCI ^a	Cisplatino ^b	Irinotecán ^c
HEMATOLÓGICA		
Grado 0, 1, 2, o 3	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Neutropenia febril, ^d septicemia, trombocitopenia requiriendo transfusión	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
NO HEMATOLÓGICA		
Diarrea		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Mantener el nivel de la dosis	↓ 1 nivel de dosis
Vómito		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Creatinina sérica		
< 1,5 mg/dL	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
1,5-2,0 mg/dL	↓ 2 niveles de dosis	Mantener el nivel de la dosis
> 2,0 mg/dL	Omitir la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Ototoxicidad		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
Neurotoxicidad		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
OTRAS TOXICIDADES NO HEMATOLÓGICAS		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis

^a Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, *siglas en inglés*)

^b Cisplatino: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 7,5 mg/m²

^c Irinotecán: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m²

^d La neutropenia febril está definida igual que en los CTC versión 2: temperatura $\geq 38,5^\circ\text{C}$ concomitante con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

**Tabla 6. MODIFICACIONES DE LAS DOSIS DURANTE UN CICLO DEL
RÉGIMEN DE COMBINACIÓN DE CISPLATINO E IRINOTECÁN (mg/m²)
Basadas en la Peor Toxicidad Observada Desde el Inicio del Ciclo**

Toxicidad Grado NCI ^a	Cisplatino ^b	Irinotecán ^c
HEMATOLÓGICA		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Grado 3	↓ 2 niveles de dosis	↓ 2 niveles de dosis
Grado 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis
Neutropenia febril, ^d septicemia, trombocitopenia requiriendo transfusión	Omitir la dosis	Omitir la dosis
NO HEMATOLÓGICA		
Diarrea		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	Mantener el nivel de la dosis	↓ 1 nivel de dosis
Grado 3	Mantener el nivel de la dosis	Omitir la dosis
Grado 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis
Vómito		
Grado 0, 1 o 2	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 4	↓ 1 nivel de dosis	↓ 1 nivel de dosis
Creatinina Sérica		
< 1,5 mg/dL	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
1,5-2,0 mg/dL	↓ 2 niveles de dosis	Mantener el nivel de la dosis
> 2,0 mg/dL	Omitir la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Ototoxicidad		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
Neurotoxicidad		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2	↓ 1 nivel de dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 3 o 4	Discontinuar el cisplatino	Mantener el nivel de la dosis
OTRAS TOXICIDADES NO HEMATOLÓGICAS		
Grado 0 o 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2, 3 o 4	Omitir la dosis	Omitir la dosis

^a Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, siglas en inglés)

^b Cisplatino: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 7,5 mg/m²

^c Irinotecán: nivel de reducción de las dosis = decrementos de 10 mg/m²

^d La neutropenia febril está definida como en los CTC versión 2: temperatura ≥ 38,5°C, concomitante con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1,0 x 10⁹/L.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

4.3 Contraindicaciones

El irinotecán está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a sus excipientes (ver la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso*Administración*

El irinotecán solamente se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. El manejo adecuado de las complicaciones sólo es posible, cuando se puede acceder fácilmente al diagnóstico adecuado e instalaciones para el tratamiento.

El irinotecán se prescribirá solamente en los siguientes casos, luego que se hayan analizado los posibles beneficios en relación con los posibles riesgos terapéuticos:

- en pacientes que presenten un factor de riesgo, particularmente aquellos con un estatus de desempeño de la OMS= 2.
- en los casos aislados donde se considere improbable que los pacientes observen las recomendaciones relativas al manejo de los eventos adversos (necesidad de un tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado, combinado con ingesta alta de líquidos al inicio de diarrea tardía). Para estos pacientes se recomienda una supervisión hospitalaria estricta.

Síntomas colinérgicos

Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, sialorrea, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor (vasodilatación), bradicardia e hiperperistaltismo intestinal que puede causar calambres abdominales y diarrea temprana (es decir, la diarrea que ocurra generalmente durante o dentro de 8 horas de la administración del irinotecán). Se cree que estos síntomas, que se pueden observar durante o poco después de la perfusión del irinotecán, están relacionados con la actividad anticolinesterasa del irinotecán inalterado y se espera que ocurran más frecuentemente con las dosis más altas de irinotecán. Se debe considerar la administración terapéutica o profiláctica de 0,25 a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que esté clínicamente contraindicada), en los pacientes que experimenten síntomas colinérgicos.

Extravasación

Aunque el irinotecán no es conocido como vesicante, se debe tener cuidado de evitar la extravasación y se debe vigilar el sitio de la perfusión para detectar signos de inflamación. Si ocurre extravasación, se recomienda flujo copioso en el sitio y aplicar hielo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

Hepáticas

En estudios clínicos se observaron anormalidades de las enzimas hepáticas grado 3 o 4, de los Criterios de Toxicidad Comunes (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI, *siglas en inglés*), 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 el irinotecán.

Hematológicas

Comúnmente el irinotecán causa neutropenia, leucopenia y anemia, 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 recibido 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 o 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 por la edad o el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 o 4 (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**).

La neutropenia febril (neutropenia recurrente grado 4 del NCI y fiebre grado ≥ 2), ocurrió en menos del 10% de los pacientes en los estudios clínicos; sin embargo, en los pacientes tratados con irinotecán se han reportado muertes por septicemia después de neutropenia severa. Las complicaciones neutropénicas se deben manejar rápidamente con soporte antibiótico. Si ocurre neutropenia febril o si el recuento absoluto de neutrófilos cae por debajo de $1.000/\text{mm}^3$, se debe suspender temporalmente la terapia con irinotecán. La dosis de irinotecán se debe disminuir, si ocurre neutropenia clínicamente significativa (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**).

Pacientes con disminución de la actividad UGT1A1

La conversión metabólica del irinotecán en su metabolito activo SN-38 está mediada por las enzimas carboxilesterasa y ocurre principalmente en el hígado. La SN-38, posteriormente sufre conjugación para formar el metabolito glucurónido inactivo SN-38G. Esta reacción de glucuronidación es mediada principalmente por uridina difosfato glucuronil transferasa 1A1 (UGT1A1), que es codificada por el gen UGT1A1 (ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**). El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que resulta en diferentes capacidades metabólicas entre individuos. Una variante específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región del promotor conocido como el alelo variante UGT1A1*28. Esta variante y otras deficiencias congénitas en la expresión de UGT1A1 (como los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

síndromes de Crigler-Najjar y de Gilbert) se asocian con una disminución de la actividad enzimática y una mayor exposición sistémica a SN-38. Se han observado concentraciones plasmáticas más altas de SN-38 en los individuos que son homocigotos para el alelo UGT1A1*28 (también conocido como genotipo UGT1A1 7/7) comparado a los pacientes que tienen uno o dos alelos de tipo salvaje.

Otro polimorfismo específico del gen UGT1A1 (que reduce la actividad de esta enzima) es una mutación sin sentido conocida como variante UGT1A1*6. Los pacientes con variantes UGT1A1*28 o *6 (especialmente si son homocigotos) tienen un mayor riesgo de experimentar eventos adversos como neutropenia y diarrea. Se debe considerar una dosis inicial reducida de irinotecán para pacientes homocigotos (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**). Además, los pacientes homocigotos y heterocigotos *28 y *6 deben ser monitoreados de cerca para detectar neutropenia y diarrea.

No se ha establecido la reducción exacta en la dosis de inicio en esta población de pacientes y cualquier modificación posterior de la dosis se debe basar en la tolerancia al tratamiento del paciente individual.

Para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar neutropenia y diarrea, la genotipificación de UGT1A1 puede ser útil. Más en detalle, la genotipificación de UGT1A1*28 puede ser útil en caucásicos, africanos y latinos, UGT1A1*6 en asiáticos orientales y UGT1A1*28 y *6 combinados en chinos y japoneses, ya que estas son las poblaciones en las que estas variantes son más prevalentes.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/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 el irinotecán, puede resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe evitarse en pacientes que reciben irinotecán. Las vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse; sin embargo, la respuesta a tales vacunas podría verse disminuida.

Diarrea tardía

La diarrea tardía (que generalmente ocurre después de más de 8 horas de la administración del irinotecán) puede ser prolongada, causar deshidratación, desequilibrio electrolítico o septicemia y poner en peligro la vida. En los estudios clínicos que utilizaron el régimen de dosificación cada 3 semanas, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días, después de la perfusión del irinotecán. En los estudios clínicos que evaluaron el régimen de dosificación semanal, la mediana del tiempo para el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días, después de la administración del irinotecán. Para los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis semanal de 125 mg/m², la mediana de la duración de cualquier

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

grado de diarrea tardía fue de 3 días. Entre los pacientes tratados con la dosis semanal de 125 mg/m² que experimentaron diarrea tardía grado 3 o 4, la mediana de la duración de todo el episodio de diarrea fue 7 días. Los resultados de un estudio prospectivo del régimen de dosificación semanal, no evidenciaron ninguna diferencia en la tasa de inicio de diarrea tardía en los pacientes con ≥ 65 años, que los pacientes de < 65 años. Sin embargo, pacientes con ≥ 65 años deben ser estrechamente monitoreados debido al alto riesgo de diarrea precoz observado en esta población. Se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangrado, en asociación con la diarrea inducida por el irinotecán.

La diarrea tardía se debe tratar inmediatamente con loperamida, apenas ocurra el primer episodio de heces amorfas o sueltas, o en el momento de iniciarse movimientos intestinales más frecuentes que los normalmente esperados para el paciente. El régimen de dosificación recomendado para la loperamida es de 4 mg en el momento de iniciarse la diarrea tardía y posteriormente 2 mg cada 2 horas, hasta que el paciente esté sin diarrea por lo menos 12 horas. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. No se recomienda el uso de loperamida por más de 48 horas consecutivas en esas dosis, por el riesgo de íleo paralítico, pero tampoco por menos de 12 horas. No se recomienda la premedicación con loperamida. Los pacientes con diarrea deben ser monitoreados cuidadosamente y se les debe administrar reemplazo de líquidos y electrolitos si se deshidratan, así como soporte antibiótico si desarrollan íleo, fiebre o neutropenia severa. Además del tratamiento con antibióticos, se recomienda hospitalización para el tratamiento de la diarrea, en los siguientes casos:

- Diarrea asociada con fiebre,
- Diarrea severa (que requiere hidratación intravenosa),
- Pacientes con vómito asociado a la diarrea demorada (o sea, tardía),
- Diarrea que persista por más de 48 horas, después de la iniciación de una terapia con dosis altas de loperamida.

Después del primer tratamiento, se deben retrasar los tratamientos semanales subsiguientes de quimioterapia de los pacientes, hasta que su función intestinal retorne a un nivel pretratamiento durante 24 horas por lo menos, sin necesidad de medicación antidiarreica. Si ocurre diarrea grado NCI 2, 3 o 4, se deben disminuir las dosis subsiguientes del irinotecán dentro del ciclo en curso (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**).

Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal

Los pacientes no se deben tratar con irinotecán, hasta la resolución de la obstrucción intestinal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Náuseas y vómitos

El irinotecán es emetogénico. La náusea y el vómito pueden ser severos y usualmente ocurren durante o poco después de la perfusión del irinotecán. Se recomienda que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos. Los agentes antieméticos se deben administrar el mismo día del tratamiento, empezando por lo menos 30 minutos antes de la administración del irinotecán. Además, los médicos deben considerar prescribir a sus pacientes un régimen antiemético para uso subsiguiente, según se requiera. Los pacientes con vómitos asociados a la diarrea demorada (es decir, tardía), deben ser hospitalizados lo más pronto posible para tratamiento.

Neurológica

Se han observado mareos, que algunas veces podrían representar una evidencia sintomática de hipotensión ortostática en los pacientes con deshidratación.

Renal

Se han observado aumentos en los niveles de creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre. Hubo casos de insuficiencia renal aguda. Generalmente estos eventos se han atribuido a complicaciones de infecciones a la deshidratación relacionada con la náusea, vómito o diarrea. También se han reportado casos raros de disfunción renal, debida al síndrome de lisis tumoral.

Respiratoria

Se ha observado disnea grado 3 o 4 de NCI. No se sabe en qué grado pudieron haber estado implicadas en la disnea, una malignidad pulmonar u otra enfermedad pulmonar preexistente. En los primeros estudios realizados en Japón, se observó en un pequeño porcentaje de pacientes un síndrome pulmonar que potencialmente pone en peligro la vida, consistente en disnea, fiebre y un patrón retículo-nodular en las radiografías de tórax. Fue difícil evaluar la contribución del irinotecán en estos eventos preliminares, porque los pacientes también presentaban tumores pulmonares y algunos de ellos tenían una enfermedad pulmonar no maligna preexistente.

La enfermedad pulmonar intersticial con manifestación de infiltrados pulmonares es poco común durante el tratamiento con irinotecán. La enfermedad pulmonar intersticial, puede ser fatal. Los factores de riesgo posiblemente asociados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen una enfermedad pulmonar preexistente, el uso de medicamentos neumotóxicos, la radioterapia y los factores estimulantes de colonias. Los pacientes con factores de riesgo deben ser monitoreados de cerca para identificar síntomas respiratorios, antes y durante el tratamiento con irinotecán.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Otros

Como este producto contiene sorbitol, es inadecuado en la intolerancia a la fructosa hereditaria.

Poblaciones especiales

Pediátrica. La eficacia del irinotecán en pacientes pediátricos, no se ha establecido (ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**). Se evaluaron los resultados de dos estudios abiertos, de un solo brazo de tratamiento. Ciento setenta niños con tumores sólidos refractarios se reclutaron en un estudio de fase 2, donde se perfundieron 50 mg/m² de irinotecán durante 5 días consecutivos, cada 3 semanas. 54 (31,8%) de los pacientes, experimentaron neutropenia grado 3-4. La neutropenia se vio complicada con fiebre en 15 (8,8%) pacientes. En 35 (20,6%) de los pacientes, se observó diarrea grado 3-4. Este perfil de eventos adversos es comparable al observado en adultos.

En el segundo estudio de fase 2, de 21 niños con rabdomiosarcoma no tratado anteriormente, se perfundieron 20 mg/m² de irinotecán por 5 días consecutivos, en las semanas 0, 1, 3 y 4. Esta terapia de agente único, se continuó con una terapia multimodal. El reclutamiento en la fase de irinotecán como agente único se interrumpió, debido a la alta tasa (28,6%) de enfermedad progresiva y de muertes tempranas (14%). En este estudio, el perfil de eventos adversos fue diferente al observado en adultos; los eventos adversos más significativos de grado 3 o 4, fueron deshidratación experimentada por 6 pacientes (28,6%), asociada con hipocalcemia severa en 5 pacientes (23,8%) e hiponatremia en 3 pacientes (14,3%); adicionalmente, en 5 pacientes (23,8%) se reportó infección de grado 3-4 (entre todos los cursos de terapia e independientemente de la relación causativa).

Geriátrica

Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**).

Insuficiencia hepática

En pacientes con hiperbilirrubinemia, la depuración de irinotecán está disminuida (ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**) y, en consecuencia, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. El uso del irinotecán en pacientes con una concentración de bilirrubina sérica total >3,0 x límite superior normal institucional (LSNI), administrado como agente único con el régimen de dosificación una vez cada 3 semanas, no se ha establecido (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**). La función hepática debe ser monitoreada antes del inicio del tratamiento y mensualmente, o como esté indicado clínicamente.

Radioterapia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/ abdominal, tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración del irinotecán. Los médicos deben ser precavidos al tratar a pacientes que hayan tenido irradiación extensa previa. Para esta población se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, dependiendo del régimen utilizado (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**).

Estatus de desempeño

Los pacientes con un estatus de desempeño pobre tienen un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el irinotecán. Se pueden aplicar recomendaciones de dosificación específicas, para los pacientes con un estatus de desempeño de 2 del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG, *siglas en inglés*), dependiendo del régimen utilizado (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**). Los pacientes con estatus de desempeño de 3 o 4, no deben recibir irinotecán. Entre los pacientes que recibieron irinotecán/5-FU/LV o 5-FU/LV en los estudios clínicos que compararon a estos agentes, se observaron tasas más altas de hospitalización, neutropenia febril, tromboembolismo, discontinuación en el primer ciclo de tratamiento y muertes tempranas en los pacientes que tuvieron un estatus de desempeño basal de 2, que en los que tuvieron un estatus de desempeño de 0 o 1, en línea base.

Cáncer gástrico

Los pacientes con cáncer gástrico experimentan aparentemente mayor mielosupresión y otras toxicidades, cuando son tratados con irinotecán. En estos pacientes se debe considerar una dosis inicial menor (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**).

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**Inhibidores de CYP3A4 y/o UGT1A1**

El irinotecán y el metabolito activo SN-38 se metabolizan mediante la isoenzima del citocromo humano P450 3A4 (CYP3A4) y la uridina difosfato glucuronil transferasa 1A1 (UGT1A1) (ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**). La coadministración de irinotecán con inhibidores de CYP3A4 y/o UGT1A1 puede ocasionar un incremento en la exposición sistémica a irinotecán y al metabolito activo SN-38. Los médicos deberían tener esto en consideración al administrar irinotecán con dichos medicamentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Ketoconazol

La depuración de irinotecán se ve considerablemente reducida en pacientes que reciben ketoconazol concomitante, lo cual lleva a un aumento en la exposición a SN-38. Se debería suspender la administración de ketoconazol al menos 1 semana antes de comenzar el tratamiento con irinotecán, y no se lo debe administrar durante éste.

Sulfato de atazanavir

La administración concomitante del sulfato de atazanavir, un inhibidor de CYP3A4 y UGT1A1, tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo del irinotecán. Los médicos deben tomar en cuenta esto cuando coadministren estos medicamentos.

Inductores de CYP3A4*Anticonvulsivantes*

La administración concomitante de medicamentos anticonvulsivantes que inducen la CYP3A (por ej., carbamazepina, fenobarbital o fenitoína), resulta en una exposición reducida al metabolito activo SN-38. En los pacientes que requieran tratamiento anticonvulsivante, se debe considerar el inicio de, o la sustitución por, anticonvulsivantes no inductores de la enzima, por lo menos una semana antes del inicio del tratamiento con irinotecán.

*Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)*

La exposición al metabolito activo SN-38, está reducida en pacientes que reciben concomitantemente la Hierba de San Juan. Esta debe ser discontinuada por lo menos 1 semana antes del primer ciclo de irinotecán y no se debe administrar durante la terapia con irinotecán.

Otras interacciones*Agentes bloqueadores neuromusculares*

No se puede excluir interacción entre el irinotecán y agentes bloqueadores neuromusculares, ya que el irinotecán tiene actividad anticolinesterasa. Los medicamentos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar los efectos de bloqueo neuromuscular del suxametonio y puede verse antagonizado el bloqueo neuromuscular de los medicamentos no despolarizantes.

Agentes antineoplásicos

Cabe esperar que los efectos adversos del irinotecán, tales como mielosupresión y diarrea, sean exacerbados por otros agentes antineoplásicos que tengan un perfil de efectos adversos similar.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

Dexametasona

Se ha reportado linfocitopenia en pacientes que recibieron irinotecán y es posible que la administración de dexametasona como profilaxis antiemética pueda aumentar la probabilidad de linfocitopenia. Sin embargo, no se han observado infecciones oportunistas serias y ninguna complicación ha sido atribuida específicamente a linfocitopenia.

Se ha observado hiperglucemia en pacientes con evidencia de intolerancia a la glucosa o con antecedentes de diabetes mellitus, antes de la administración del irinotecán. Es probable que la dexametasona, administrada como profilaxis antiemética, haya contribuido a la hiperglucemia en algunos pacientes.

Laxantes

Se espera que el uso de laxantes durante la terapia con irinotecán empeore la incidencia o la severidad de la diarrea.

Diuréticos

El irinotecán puede inducir deshidratación secundaria al vómito y/o la diarrea. El médico puede querer retener los diuréticos durante el tratamiento con irinotecán y durante los periodos de vómito o diarrea activos.

Bevacizumab

Los resultados de un ensayo de interacción dedicada medicamento-medicamento no demostraron un efecto significativo del bevacizumab sobre la farmacocinética del irinotecán y su metabolito activo SN-38.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**Embarazo**

No existen estudios adecuados y bien controlados del irinotecán en mujeres embarazadas. El irinotecán es teratogénico en ratas y conejos (ver la sección **5.3 Información de seguridad preclínica**). El irinotecán puede causar daño fetal, si es administrado a una mujer embarazada.

Las mujeres en edad fértil no deben iniciar el tratamiento con irinotecán hasta que se excluya el embarazo. Se debe evitar el embarazo si cualquiera de las dos personas está en tratamiento con irinotecán.

Debido a la posibilidad de genotoxicidad, se debe aconsejar a las pacientes con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la última dosis de irinotecán.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

Debido a la posibilidad de genotoxicidad, se debe aconsejar a los pacientes varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de irinotecán.

Lactancia

Los datos disponibles se limitan a un solo paciente. Irinotecán y su metabolito activo SN-38 se midieron en la leche de una paciente en periodo de lactancia. Se desconoce el efecto sobre el recién nacido/bebé. Debido al potencial de reacciones adversas serias en los bebés lactantes, se recomienda no amamantar cuando se recibe terapia con irinotecán.

En ratas, la radioactividad apareció en la leche en los 5 minutos siguientes a la administración intravenosa de irinotecán marcado radiactivamente y se concentró hasta 65 veces, con relación a las concentraciones plasmáticas, a las 4 horas después de la administración.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas

El efecto del irinotecán sobre la capacidad para manejar o usar maquinaria, no se ha evaluado. Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de que se mareen o tengan alteraciones visuales, que podrían ocurrir dentro de las 24 horas después de la administración del irinotecán, recomendándoles no manejar ni operar maquinarias, si se presentan esos síntomas (ver la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso**).

4.8 Reacciones Adversas**Estudios clínicos**

La data de eventos adversos del programa de estudios clínicos en cáncer colorrectal metastásico que recurre o progresa después de terapia a base de 5-FU (segunda línea), fue recolectada y analizada exhaustivamente y se presenta a continuación (la población de pacientes se describe más adelante). Se espera que las reacciones adversas para otras indicaciones sean similares a los observados para la terapia de segunda línea del cáncer colorrectal.

Los efectos indeseables detallados en esta sección se refieren al irinotecán. No existe ninguna prueba de que el perfil de seguridad del irinotecán se vea influenciado por el cetuximab o *viceversa*. En combinación con el cetuximab, las reacciones adversas adicionales reportadas fueron las esperadas con el cetuximab (tales como erupción similar al acné). Por lo tanto, refiérase también a la información de prescripción completa del cetuximab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

La hipertensión grado 3 fue el principal riesgo significativo implicado por la adición de bevacizumab al bolo de irinotecán/5-FU/AF. 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 bolo de irinotecán/5-FU/AF. Para otra información sobre reacciones adversas en combinación con el bevacizumab, refiérase a la información de prescripción completa del bevacizumab.

Estudios clínicos del régimen de dosificación de 100 a 125-mg/m² semanales de agente único

El régimen de dosificación semanal del irinotecán fue evaluado en tres estudios clínicos de 304 pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto, que habían recurrido o progresado después de terapia a base de 5-FU. Cinco (1,6%) muertes fueron relacionadas potencialmente con el medicamento. Estos cinco pacientes experimentaron una variedad de eventos clínicos (mielosupresión, septicemia neutropénica sin fiebre, obstrucción del intestino delgado, acumulación de líquido, estomatitis, náusea, vómito, diarrea y deshidratación), que son efectos conocidos del irinotecán. En otros nueve pacientes se observó neutropenia febril, definida como neutropenia grado NCI 4 y fiebre grado NCI 2 o mayor; estos pacientes se recuperaron con la atención médica de soporte.

Ochenta y un pacientes (26,6%) fueron hospitalizados debido a eventos que se consideraron relacionados con la administración de irinotecán. Las razones principales para la hospitalización relacionada con el medicamento fueron diarrea, con o sin náuseas y/o vómito; neutropenia/leucopenia con o sin diarrea y/o fiebre; y náusea y/o vómito.

Durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos subsiguientes, se realizaron ajustes en las dosis de irinotecán con base en la tolerabilidad individual del paciente. Las razones más comunes para disminuir la dosis fueron diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3%) suspendieron el tratamiento con irinotecán debido a eventos adversos.

Estudios clínicos del régimen de dosificación 300 a 350 mg/m² de agente único una vez cada 3 semanas

Un total de 316 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, cuya enfermedad había progresado después de terapia previa con 5-FU, recibieron irinotecán en dos estudios que comprendieron la administración del medicamento una vez cada tres semanas. Tres muertes (1%) fueron consideradas potencialmente relacionadas con el irinotecán y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea grado 4 y astenia, respectivamente. Las hospitalizaciones debidas a eventos adversos serios, relacionados o no con la administración de irinotecán, ocurrieron al menos una vez en 60% de los pacientes que recibieron irinotecán y 8% de los pacientes tratados con irinotecán interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Listado de eventos adversos

Los eventos adversos relacionados con el medicamento (grados NCI 1- 4) a juicio del investigador, que fueron reportados en más del 10% de los 304 pacientes reclutados en los tres estudios del régimen de dosificación semanal, están listados en la Tabla 7 en orden descendente de frecuencia, por sistema corporal.

**Tabla 7. Eventos Adversos Relacionados con el medicamento Grado NCI 1 a 4
Observados en más del 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<i>Trastornos Gastrointestinales:</i>	diarrea tardía, náusea, vómito, diarrea temprana, calambre/dolor abdominal, anorexia, estomatitis
<i>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</i>	leucopenia, anemia, neutropenia
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</i>	astenia, fiebre
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</i>	disminución del peso, deshidratación
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i>	alopecia
<i>Trastornos Vasculares:</i>	eventos tromboembólicos*

* Incluyen angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, émbolia de extremidad inferior, paro cardíaco, infarto del miocardio, isquemia miocárdica, trastorno vascular periférico, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastorno vascular.

Los eventos adversos grado NCI 3 o 4 reportados en los estudios clínicos de los regímenes de dosificación semanal y una vez cada 3 semanas (N=620), están listados en las Tablas 8 a la 10.

**Tabla 8. Eventos Adversos Relacionados con el Medicamento Grado NCI 3 o 4
Observados en más del 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<i>Trastornos Gastrointestinales:</i>	diarrea tardía, náusea, calambre/dolor abdominal
<i>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</i>	leucopenia, neutropenia
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i>	alopecia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

**Tabla 9. Eventos Adversos Relacionados con el Medicamento Grado 3 o 4 del NCI
Observados en 1 al 10% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<i>Infecciones e infestaciones:</i>	infección
<i>Trastornos Gastrointestinales:</i>	vómito, diarrea temprana, estreñimiento, anorexia, mucositis
<i>Trastornos de la sangre y sistema linfático:</i>	anemia, trombocitopenia
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</i>	astenia, fiebre, dolor
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</i>	deshidratación, hipovolemia
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>	bilirrubinemia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</i>	disnea
<i>Investigaciones:</i>	creatinina aumentada

**Tabla 10. Eventos Adversos Relacionados con el medicamento Grado NCI 3 o 4
Observados en Menos del 1% de los Pacientes en Estudios Clínicos**

<i>Infecciones e infestaciones:</i>	septicemia
<i>Trastornos Gastrointestinales:</i>	trastorno rectal, moniliasis GI
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</i>	escalofríos, malestar
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</i>	disminución de peso, hipopotasemia, hipomagnesemia
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i>	erupción, signos cutáneos
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	paso anormal, confusión, cefalea
<i>Trastornos cardíacos:</i>	hipotensión, síncope, trastornos cardiovasculares
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	infección del tracto urinario
<i>Trastornos del sistema reproductivo y las mamas:</i>	dolor de mama
<i>Investigaciones:</i>	fosfatasa alcalina aumentada, GGTP aumentada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Los siguientes eventos adicionales relacionados con el medicamento, fueron reportados en estudios clínicos con irinotecán, pero no satisficieron los criterios definidos anteriormente de evento relacionado con el medicamento de grado NCI 1-4 en >10% de los pacientes o de evento relacionado con la droga de grado NCI 3 o 4: rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubefacción, bradicardia, mareo, extravasación, síndrome de lisis tumoral y ulceración del colon.

Vigilancia poscomercialización***Trastornos cardíacos***

Se han observado eventos isquémicos miocárdicos después del tratamiento con irinotecán, predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca o quimioterapia citotóxica previa (Ver también Tabla 7, eventos tromboembólicos).

Trastornos gastrointestinales:

Se reportaron casos infrecuentes de obstrucción intestinal, íleo, megacolon o hemorragia gastrointestinal y casos raros de colitis, incluyendo tiflitis, colitis isquémica y colitis ulcerativa. En algunos casos, la colitis se vio complicada por ulceración, sangrado, íleo o infección. También se han reportado casos de íleo sin colitis precedente. Se reportaron casos raros de perforación intestinal.

Se han observado casos raros de pancreatitis sintomática o de enzimas pancreáticas elevadas asintomáticas.

Hipovolemia

Han ocurrido casos raros de insuficiencia renal y deterioro renal agudo, generalmente en pacientes que se infectaron y/o tuvieron depleción de volumen por toxicidades gastrointestinales severas.

Se han observado casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia circulatoria, en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociada con diarrea y/o vómito o de septicemia.

Infecciones e infestaciones

Se han reportado infecciones bacterianas, fúngicas y virales.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides severas (ver la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Se han reportado efectos tempranos, tales como contracciones o calambres musculares y parestesia.

Trastornos del sistema nervioso

Trastornos del habla, generalmente de naturaleza transitoria, han sido reportados en pacientes tratados con irinotecán; en algunos casos, el evento fue atribuido al síndrome colinérgico observado durante o poco después de la perfusión de irinotecán.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

La enfermedad pulmonar intersticial que se presenta como infiltrados pulmonares, no es común durante la terapia con irinotecán. Se han reportado efectos tempranos, tales como disnea (ver la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**). También se ha reportado hipo.

Investigaciones

Se han reportado casos raros de hiponatremia, relacionados con diarrea y vómito. Muy raras veces se han reportado aumentos en los niveles séricos de transaminasas (o sea, AST y ALT), en ausencia de metástasis hepática progresiva.

4.9 Sobredosificación

Se han administrado dosis únicas de hasta 750 mg/m² de irinotecán en pacientes con diversos cánceres. Los eventos adversos en estos pacientes fueron similares a los reportados con las dosis y regímenes recomendados. Se han producido reportes de sobredosificación en dosis de hasta aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada, los cuales pudieron ser fatales. Las reacciones adversas más significativas reportadas fueron neutropenia severa y diarrea severa. Se debe instituir el cuidado de soporte máximo, para prevenir la deshidratación debida a diarrea y tratar cualquier complicación infecciosa. No existe un antídoto conocido para la sobredosificación de irinotecán.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades Farmacodinámicas*****Clase terapéutica***

El clorhidrato de irinotecán es un agente antineoplásico de la clase de los inhibidores de la topoisomerasa I, investigado clínicamente como CPT-11. El irinotecán es un derivado semisintético de la campotecina, un alcaloide extraído de plantas como la *Camptotheca acuminata* o es químicamente sintetizado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Mecanismo de acción

El irinotecán y su metabolito activo, el SN-38, se unen al complejo topoisomerasa I-ADN y previenen que se unan de nuevo las hebras simples rotas. Las investigaciones actuales sugieren que la citotoxicidad del irinotecán es debida al daño que produce en el ADN de doble hebra durante la síntesis del ADN, cuando las enzimas de replicación interactúan con el complejo ternario formado por la topoisomerasa I, el ADN y el irinotecán o el SN-38.

El irinotecán sirve como un precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38. El SN-38 se forma a partir del irinotecán por la ruptura, mediada por la carboxilesterasa, del enlace carbamato entre la porción de camptotecina y la cadena lateral dipiperidino. El SN-38 es aproximadamente 1.000 veces más potente que el irinotecán como un inhibidor de la topoisomerasa I purificada de líneas celulares de tumores de humanos y roedores. Los ensayos de citotoxicidad *in vitro* muestran que la potencia del SN-38 varía de 2 a 2.000 veces, con relación a la del irinotecán. Sin embargo, los valores del área bajo la curva concentración plasmática *versus* tiempo (ABC) del SN-38, son de 2% a 8% los del irinotecán y el SN-38 se encuentra unido en un 95% a las proteínas plasmáticas, en comparación con una unión a las proteínas plasmáticas de aproximadamente 50% del irinotecán. Todavía se desconoce cuál es la contribución precisa del SN-38 a la actividad del irinotecán. Ambos, el irinotecán y el SN-38, existen bajo las formas de la lactona activa y del anión hidroxilado inactivo. Entre las dos formas existe un equilibrio dependiente del pH, de manera que el pH ácido promueve la formación de la lactona, mientras que un pH más básico favorece la forma del anión hidroxilado.

*Estudios clínicos**Irinotecán en combinación con cetuximab*

La eficacia de la combinación del cetuximab con irinotecán se investigó en dos estudios clínicos. Un total de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que expresa EGFR que recientemente habían tenido una terapia fallida con irinotecán, incluida terapia citotóxica, y que tenían un estado de desempeño mínimo de Karnofsky de 60, pero la mayoría de los cuales tenían un estado de desempeño de Karnofsky de ≥ 80 , recibieron el tratamiento combinado.

EMR 62 202-007: En este estudio aleatorio se comparó la combinación de cetuximab e irinotecán (218 pacientes) con la monoterapia con cetuximab (111 pacientes).

IMCL CP02-9923: En este estudio abierto de una sola rama se investigó la terapia combinada en 138 pacientes.

Los datos de eficacia de estos estudios se resumen en la Tabla 11 a continuación:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Tabla 11. Resultados de eficacia del estudio EMR 62 202-007 y IMCL CP02-9923

Estudio	No.	ORR		DCR		PFS (meses)		OS (meses)	
		n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	Me- diana	IC 95%	Me- diana	IC 95%
Cetuximab + irinotecán									
EMR 62 202-007	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
IMCL CP02-9923	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									
EMR 62 202-007	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 (Disease Control Rate)= tasa de control de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable durante cuando menos 6 semanas), ORR= tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS (Overall Survival)= tiempo de sobrevida global, PFS (Progresión Free Survival)= sobrevida libre de avance.

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán fue superior a la de monoterapia con cetuximab, en términos de tasa de la respuesta objetiva (ORR), tasa de control de enfermedad (DCR) y sobrevida sin progresión (PFS). En el estudio aleatorio no se demostraron efectos sobre la sobrevida total (índice de riesgo 0,91, $p=0,48$).

Irinotecán en combinación con bevacizumab:

Un estudio clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, con control activo, evaluó al bevacizumab en combinación con irinotecán/5-FU/AF como tratamiento de primera-línea para el carcinoma metastásico del colon o recto (Estudio AVF2107g). La adición de bevacizumab a la combinación de irinotecán/5-FU/AF resultó en un aumento estadísticamente significativo en la sobrevida total. El beneficio clínico, medido por la sobrevida total, 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 metastática. Refiérase también a la información de prescripción completa del bevacizumab. Los resultados de eficacia del Estudio AVF2107g, están resumidos en la tabla siguiente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Tabla 12. Resultados de eficacia del estudio AVF2107g

	AVF2107g	
	Brazo 1 irinotecán/5-FU/AF + Placebo	Brazo 2 irinotecán/5-FU/AF + bevacizumab ^a
Número de Pacientes	411	402
Sobrevida total		
Mediana de tiempo (meses)	15,6	20,3
IC 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Índice de riesgo ^b	-	0,660
Valor-p	-	0,00004
Sobrevida sin progresión		
Mediana del tiempo (meses)	6,2	10,6
Índice de riesgo	-	0,54
Valor-p	-	< 0,0001
Tasa de respuesta total		
Tasa (%)	34,8	44,8
IC 95%	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
valor-p	-	0,0036
Duración de la respuesta		
Mediana del tiempo (meses)	7,1	10,4
Percentil 25-75 (meses)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg cada 2 semanas.^bCon relación al brazo control.

IC=intervalo de confianza; 5-FU=fluorouracilo; FA= ácido folínico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

5.2 Propiedades Farmacocinéticas*Absorción y distribución*

Después de una perfusión intravenosa en humanos, las concentraciones en plasma del irinotecán declinan en forma multiexponencial, con una vida media de eliminación terminal promedio de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación terminal promedio del metabolito activo SN-38 es de aproximadamente 10 horas. Las vidas medias de las formas de lactona (activas) del irinotecán y del SN-38, son similares a las del irinotecán y SN-38 total, ya que las formas lactonas e hidroxácidos se encuentran en equilibrio.

Sobre el intervalo de dosis de 50 a 350 mg/m², el ABC del irinotecán aumenta linealmente con la dosis; el ABC del SN-38 se incrementa menos que proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones máximas del metabolito activo SN-38, se observan generalmente después de una hora de la finalización de una perfusión de 90 minutos de irinotecán.

El irinotecán exhibe una unión moderada a las proteínas del plasma (30-68%). El SN-38 tiene un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 95%). La albúmina es la proteína plasmática a la cual se unen predominantemente el irinotecán y el SN-38.

Metabolismo y excreción

El irinotecán (CPT-11) está sujeto a conversión metabólica extensa mediante varios sistemas enzimáticos, incluyendo esterasas, para formar el metabolito activo SN-38, y UGT1A1 que media la glucuronidación de SN-38 para formar el metabolito SN-38G de glucurónido inactivo. El irinotecán (CPT-11) también puede ser sometido a metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4 para varios productos de oxidación farmacológicamente inactiva, uno de los cuales se puede hidrolizar mediante carboxilesterasa para liberar SN-38. La actividad de UGT1A1 está reducida en individuos con polimorfismo genético que conducen a la reducción de la actividad de la enzima como en el polimorfismo UGT1A1*28 (ver la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**). El glucurónido del 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 del irinotecán en humanos, no ha sido dilucidada completamente. La excreción urinaria del irinotecán es del 11% al 20%; la del SN-38 < 1% y la del glucurónido del SN-38, 3%. La excreción acumulativa biliar y urinaria de irinotecán y sus metabolitos (SN-38 y glucurónido del SN-38) durante un periodo de 48 horas después de la administración de irinotecán en dos pacientes, estuvo en el rango de aproximadamente 25% (100 mg/m²) a 50% (300 mg/m²).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

*Farmacocinética en poblaciones especiales**Geriátrica:*

La farmacocinética del irinotecán administrado usando el régimen semanal, fue evaluada en un estudio de 183 pacientes que se diseñó prospectivamente para investigar el efecto de la edad sobre la toxicidad del irinotecán. Los resultados de este estudio indican que no hay diferencias en la farmacocinética del irinotecán, el SN-38 y el glucurónido del SN-38, entre los pacientes con ≥ 65 años comparado con los de <65 años. En un estudio de 162 pacientes que no se diseñó prospectivamente para investigar el efecto de la edad, se evidenciaron diferencias pequeñas (menos del 18%), pero estadísticamente significativas, en los parámetros farmacocinéticos del irinotecán normalizados por la dosis, entre los pacientes con ≥ 65 años comparado con los de < 65 años. Aunque el valor de ABC_{0-24} normalizada por la dosis del SN-38 en pacientes de ≥ 65 años, fue 11% mayor que la de los pacientes < 65 años, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Pediátrica: (ver la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales Para el uso**).

La farmacocinética del irinotecán y sus mayores metabolitos fueron investigados en la población pediátrica, en estudios clínicos realizados en Estados Unidos y Europa. Los resultados y conclusiones globales relacionadas a la farmacocinética de irinotecán fueron comparables en los estudios de Estados Unidos y Europa. Cualquier diferencia en las conclusiones entre estos estudios es probablemente atribuible a las diferencias en las dosis investigadas (20 a 200 mg/m² y 200 a 720 mg/m² en los estudios de Estados Unidos y Europa, respectivamente) y la marcada variabilidad inter-paciente en valores determinados por los parámetros farmacocinéticos de irinotecán y SN-38.

Estudios de Estados Unidos

Los parámetros farmacocinéticos de irinotecán y SN-38, fueron determinados en 2 estudios pediátricos de tumores sólidos, a niveles de dosis de 50 mg/m² (perfusión de 60-min, n=48) y 125 mg/m² (perfusión de 90 min, n=6). La depuración de irinotecán (media $\pm$ D.E.) fue $17,3 \pm 6,7$ L/h/m² para la dosis de 50 mg/m² y $16,2 \pm 4,6$ L/h/m² para la dosis de 125 mg/m², que son algo mayores que en adultos. En niños se observó una acumulación mínima del irinotecán y del SN-38, con regímenes de dosificación diarios [diariamente x 5 cada 3 semanas o (diariamente x 5) x 2 semanas, cada 3 semanas]. Se encontró que los valores normalizados por la dosis del ABC del SN-38, fueron comparables entre adultos y niños, lo que es inconsistente con el aumento de la depuración de irinotecán observada en la población pediátrica y fue probablemente un reflejo de la marcada variabilidad inter-paciente (%VC valores para SN-38 ABC

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

fue 84 a 120%). Es más, la exposición de SN-38 en pacientes pediátricos fue aproximadamente 30% menor que en adultos cuando la comparación fue hecha sin relacionar la variabilidad de los datos.

Estudios Europeos

La farmacocinética de irinotecán y sus mayores metabolitos fueron investigados en pacientes pediátricos con tumores sólidos en un estudio de fase I a niveles de dosis de 200 a 720 mg/ m² (2 horas de perfusión, n=77). La exposición sistémica a irinotecán, SN-38, APC y NPC fue dosis proporcional. Los parámetros farmacocinéticos de irinotecán y sus metabolitos demostraron marcada variabilidad inter-paciente con valores (media $\pm$ D.E.) para la depuración plasmática de irinotecán de 18 ± 8 L/ h/ m² y volumen de distribución en estado estacionario de 104 ± 84 L/ m². La depuración de irinotecán fue un 26 % menor en adolescentes que en niños y la exposición a la dosis normalizada de SN-38 y SN-38G fue de 52% y 105% mayor en adolescentes que en niños, respectivamente. La depuración de irinotecán fue mayor y el valor de la exposición de la dosis normalizada para SN-38, SN-38G y APC fueron menores en la población pediátrica que en la población adulta.

Un análisis farmacocinético de población de irinotecán se realizó en 83 niños y adolescentes con rhabdomyosarcoma refractario o con recaída, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) incluyendo meduloblastoma o neuroblastoma recibiendo 600 mg/ m² de irinotecán como perfusión de 1 hora, una vez cada 3 semanas, como parte del estudio fase II. Valores medios para la depuración de irinotecán y ABC demostraron amplia variabilidad inter e intra-individual y fueron similares a los determinados a las mismas dosis en el estudio pediátrico europeo fase I.

Género: Aparentemente, la farmacocinética del irinotecán no es influida por el género.

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

Insuficiencia Hepática (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**): La depuración de irinotecán está disminuida en pacientes con disfunción hepática, mientras que la exposición relativa al metabolito activo SN-38 está aumentada. La magnitud de esos efectos es proporcional al grado de deterioro hepático, medidos por los aumentos en las concentraciones séricas de bilirrubina total y transaminasas.

Insuficiencia Renal: La influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del irinotecán, no ha sido evaluada (ver la sección **4.2 Posología y método de administración**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

5.3 Información de Seguridad Preclínica*Toxicología*

La toxicidad intravenosa aguda del irinotecán en animales se muestra abajo en la Tabla 13. Se observó letalidad después de dosis intravenosas únicas de irinotecán, de aproximadamente 111 mg/kg en ratones y 73 mg/kg en ratas (aproximadamente 2,6 y 3,4 veces la dosis humana recomendada de 125 mg/m², respectivamente). La muerte se vio precedida por cianosis, temblores, distrés respiratorio y convulsiones. Los estudios de toxicidad subaguda mostraron que el irinotecán afecta los tejidos de proliferación celular rápida (médula ósea, epitelio intestinal, timo, bazo, ganglios linfáticos y testículos).

Tabla 13: Toxicidad aguda de Irinotecán (IV) en animales.	
Especies	DL ₅₀ (mg/kg)
Ratón	132-134
Rata	84-85
Perro	40-80

Carcinogenicidad / Mutagenicidad

No se han efectuado estudios de carcinogenicidad a largo plazo con irinotecán. Sin embargo, se administraron dosis intravenosas de 2 mg/kg o 25 mg/kg de irinotecán una vez por semana, durante 13 semanas en ratas (en estudios separados, la dosis de 25 mg/kg produjo una C_{máx} y un ABC de irinotecán que fueron alrededor de 7,0 veces y 1,3 veces, respectivamente, los valores observados en pacientes que recibieron 125 mg/m²), dejándolas luego en recuperación durante 91 semanas. Bajo esas condiciones, hubo una significativa tendencia lineal con la dosis, en la incidencia combinada de pólipos endometriales estromales del cuerno uterino y sarcomas endometriales estromales.

Ni el irinotecán, ni el SN-38, fueron mutagénicos en el ensayo *in vitro* de Ames. Sin embargo, en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica de células de hámster chinos, el irinotecán produjo un incremento significativo en la incidencia de aberraciones cromosómicas, en forma dependiente de la concentración. Adicionalmente, en el ensayo *in vivo* de micronúcleo de ratón, una sola dosis intraperitoneal de irinotecán en el rango de dosis de 2,5 a 200 mg/kg, causó un incremento significativo y dependiente de la dosis en la formación de eritrocitos policromáticos micronucleados y una disminución en la proporción reticulocitos/eritrocitos en las células de la médula ósea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL

Reproducción

No se observaron efectos adversos significativos sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo general, después de la administración intravenosa de irinotecán en dosis de hasta 6 mg/kg/día en ratas. Sin embargo, después de la administración de dosis múltiples diarias de irinotecán, se evidenció atrofia de los órganos reproductores masculinos, tanto en roedores con 20 mg/kg (que en estudios separados produjo una $C_{\text{máx}}$ y un ABC para el irinotecán de alrededor de 5 veces y 1 vez, respectivamente, los valores correspondientes observados en pacientes que recibieron 125 mg/m²), como en perros con 0,4 mg/kg (que en estudios separados produjo una $C_{\text{máx}}$ y un ABC para el irinotecán de alrededor de la mitad y 1/15^o, respectivamente, los valores correspondientes observados en pacientes que recibieron 125 mg/m²).

La radiactividad relacionada con el ¹⁴C-irinotecán atravesó la placenta de ratas, después de la administración intravenosa de 10 mg/kg (que en estudios separados produjo una $C_{\text{máx}}$ y un ABC para el irinotecán de alrededor de 3 y 0,5 veces, respectivamente, de los valores correspondientes a pacientes recibiendo 125 mg/m²). El irinotecán fue teratogénico en ratas, en dosis superiores a 1,2 mg/kg/día (que en estudios separados produjo una $C_{\text{máx}}$ y un ABC para el irinotecán de alrededor de 2/3 y 1/40^o, respectivamente, de los valores correspondientes a pacientes recibiendo 125 mg/m²) y en conejos en 6 mg/kg/día (alrededor de la mitad de la dosis semanal recomendada para humanos expresada en mg/m²). Los efectos teratogénicos incluyeron varios tipos de anomalías externas, viscerales y esqueléticas. El irinotecán administrado a ratas madres durante el período subsiguiente a la organogénesis, a través del destete en dosis de 6 mg/kg/día, causó una disminución en la capacidad de aprendizaje y disminución de los pesos corporales en los descendientes.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de Excipientes**

D-sorbitol, ácido láctico, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyectables, c.s.

6.2 Incompatibilidades

No se le deben añadir otros medicamentos a la solución de la perfusión.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

6.3 Período de eficacia

36 meses, almacenado a no más de 30°C. Protegido de la luz.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenaje

La inyección de Irinotecán clorhidrato 100mg/5mL está destinado solamente a un solo uso y cualquier porción no utilizada debe descartarse.

Mezclas Diluidas.

La solución es estable física y químicamente hasta por 28 días a 30 °C cuando se diluye con soluciones de **perfusión** (solución de cloruro de sodio al 0,9% (p/v) y solución de glucosa al 5% (p/v)).

Se recomienda que, para reducir los riesgos microbiológicos, la dilución debe prepararse inmediatamente previo al uso y la **perfusión** comience tan pronto como sea posible después de la preparación. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso antes de su uso son responsabilidad del usuario.

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Estuche de cartulina impreso, sellado, que contiene frasco ampolla de vidrio tipo I de color ámbar cerrado con tapón gris de bromobutilo y sello de aluminio con tapa plástica tipo flip-off, contenido dentro de una funda de plástico transparente “Onco-tain”.

6.6 Instrucciones para el Uso y Manipulación**Preparación**

El irinotecán debe ser diluido para perfundirlo en solución de dextrosa 5% para inyección (preferida) o en solución de cloruro de sodio 0,9% para inyección, hasta un rango de concentración final de 0,12 a 2,8 mg/mL.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMPTOSAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 mL**

Manipulación

Al igual que con otros medicamentos anticancerosos potencialmente tóxicos, se debe ser muy cuidadoso en la manipulación y preparación de las soluciones para perfusión del irinotecán. Se recomienda el uso de guantes. Si el irinotecán entra en contacto con la piel, lavarla rápida y exhaustivamente con agua y jabón. Si el irinotecán entra en contacto con membranas mucosas, lavarlas exhaustivamente con agua. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar materia particulada y cambio de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Se debe inspeccionar el contenido de los viales para determinar materia particulada y repetir la inspección nuevamente cuando se extraiga el producto desde el vial hacia la jeringa.

Documento de referencia empleado para actualizar CDS versión 16.0**Para más información, se puede contactar con:**

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Teléfono: 800392348