

CAMPTOSAR
IRINOTECÁN CLORHIDRATO TRIHIDRATO
100 mg/5 mL
SOLUCION INYECTABLE
USO INTRAVENOSO EXCLUSIVO

Venta bajo receta profesional

Industria Australiana

COMPOSICIÓN

Cada mL de solución contiene: Irinotecán clorhidrato trihidrato 20 mg en un vehículo compuesto por Sorbitol 45 mg, Ácido Láctico 0,9 mg y Agua para inyección c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico de la clase de los inhibidores de la topoisomerasa I.

Código ATC: L01XX19

INDICACIONES

CAMPTOSAR está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon o recto avanzado:

- en conjunción con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico para el tratamiento de primera línea en en pacientes que no han sido expuestos a alguna quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad avanzada.
- como agente único para pacientes cuya enfermedad haya recurrido o progresado después del tratamiento inicial a base de 5-fluorouracilo.

CAMPTOSAR en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico del tipo salvaje KRAS, 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 irinotecán ha fracasado (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

CAMPTOSAR en combinación con 5-FU, ácido folínico (AF) y bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

CAMPTOSAR en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico colorrectal (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

Datos experimentales

El irinotecán es un derivado semisintético de la camptotecina. Es un agente antineoplásico que actúa como un inhibidor específico del ADN topoisomerasa I. Se metaboliza por la carboxilesterasa en la mayoría de los tejidos a SN-38, que se encontró que es más activo que el irinotecán en la topoisomerasa I purificada y más citotóxico que el irinotecán contra varios murinos y líneas celulares tumorales humanas. La inhibición de la topoisomerasa de ADN I por irinotecán o SN-38 induce lesiones de ADN de cadena sencilla que bloquean la bifurcación de replicación de ADN y son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica se encontró dependiente del tiempo y era específica de la fase S.

In vitro, el irinotecán y SN-38 no fueron reconocidos de manera significativa por la MDR de la glicoproteína P, y muestra actividades citotóxicas contra las líneas celulares resistentes a doxorubicina y vinblastina.

Además, el irinotecán tiene una amplia actividad antitumoral *in vivo* contra modelos tumorales murinos (adenocarcinoma ductal pancreático P03, adenocarcinoma mamario MA16/C, adenocarcinomas de colon C38 y C51) y contra xenoinjertos humanos (adenocarcinoma de colon Co-4, Mx-1 mamario, adenocarcinoma, adenocarcinomas gástricos ST-15 y SC-16). El irinotecán también es activo contra los tumores que expresan la MDR de la glicoproteína P (leucemias P388 resistentes a la vincristina y la doxorubicina).

Además de la actividad antitumoral de CAMPTOSAR, el efecto farmacológico más relevante del irinotecán es la inhibición de la acetilcolinesterasa.

Estudios Clínicos

Terapia combinada para el tratamiento de primera línea del carcinoma colorrectal metastásico

En terapia de combinación con ácido folínico y 5-fluorouracil

Se realizó un estudio de fase III en 385 pacientes con cáncer colorrectal metastásico sin tratamiento previo, bajo un esquema de programación cada 2 semanas (ver Posología y Modo de Administración) o regímenes de programación semanal. En el programa cada 2 semanas, en el día 1, se administra CAMPTOSAR a 180 mg/m² una vez cada 2 semanas, seguida por infusión con ácido folínico (200 mg/m² durante una infusión intravenosa de 2 horas) y 5-fluorouracilo (400 mg/m² como un bolo intravenoso, seguido de 600 mg/m² durante una infusión intravenosa de 22 horas). El día 2, el ácido folínico y el 5-fluorouracilo se administran a las mismas dosis y horarios. En el programa semanal, la administración de CAMPTOSAR a 80 mg/m² es seguida por infusión con ácido folínico (500 mg/m² durante una infusión intravenosa de 2 horas) y luego por 5 fluorouracilo (2300 mg/m² durante una infusión de 24 horas) durante 6 semanas.

En el ensayo de terapia combinada con los 2 regímenes descritos anteriormente, se evaluó la eficacia de CAMPTOSAR en 198 pacientes tratados.

	Régimen combinado (n=198)		Esquema semanal (n=50)		Esquema cada dos semanas (n=148)	
	CAMPTOSAR +5-FU/AF	5-FU/AF	CAMPTOSAR +5-FU/AF	5-FU/AF	CAMPTOSAR +5-FU/AF	5-FU/AF
Tasa de respuesta (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
Valor -p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Tiempo mediano de progresión (meses)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Valor -p	p<0,001		NS		p=0,001	
Duración mediana de la respuesta (meses)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Valor -p	NS		p=0,043		NS	
Duración mediana de la respuesta y estabilización (meses)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Valor -p	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediana del tiempo hasta el fracaso del tratamiento (meses)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Valor -p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Supervivencia mediana (meses)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valor -p	p=0,028		NS		p=0,041	

5-FU: 5-fluorouracilo

FA: ácido folínico

NS: no significativo

* Según el protocolo de análisis de población

En el programa semanal, la incidencia de diarrea severa fue del 44,4% en pacientes tratados con CAMPTOSAR en combinación con 5-FU/FA y del 25,6% en pacientes tratados con 5-FU/FA solo. La incidencia de neutropenia grave (recuento de neutrófilos <500 células/mm³) fue del 5,8% en pacientes tratados con CAMPTOSAR en combinación con 5-FU/FA y en 2,4% en pacientes tratados con 5-FU/FA solo.

Además, la mediana del tiempo hasta el deterioro del estado de rendimiento definitivo fue significativamente mayor en el grupo de combinación CAMPTOSAR que en el grupo 5-FU/FA solo (p = 0,046).

La calidad de vida se evaluó en este estudio de fase III utilizando el cuestionario EORTC QLQ-C30. El tiempo hasta el deterioro definitivo se produjo constantemente más tarde en los grupos de CAMPTOSAR. La evolución del estado de salud global/calidad de vida fue ligeramente mejor en el grupo de combinación CAMPTOSAR, aunque no fue significativa, lo que demuestra que la eficacia de CAMPTOSAR en combinación podría alcanzarse sin afectar la calidad de vida.

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 supervivencia global. El beneficio clínico, medido por la supervivencia global, fue observado en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, incluyendo a los definidos por edad, sexo, estatus de desempeño (PS), 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 del Estudio AVF2107g, están resumidos en la tabla siguiente.

	AVF2107g	
	Grupo 1 irinotecán/5-FU/AF + Placebo	Grupo 2 irinotecán/5-FU/AF + bevacizumab ^a
Número de Pacientes	411	402
Sobrevida global		
Mediana de tiempo (meses)	15,6	20,3
IC 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Coefficiente de riesgo ^b	-	0,660
Valor-p	-	0,00004
Sobrevida libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	6,2	10,6
Coefficiente de riesgo	-	0,54
Valor-p	-	< 0,0001
Tasa de respuesta objetiva		
Tasa (%)	34,8	44,8
IC 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 grupo control.

IC Intervalo de Confianza

5-FU 5-fluorouracilo

AF Ácido fólico

Irinotecan en Combinación con Cetuximab

EMR 62 202-013: Este estudio de selección aleatoria en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no recibieron tratamiento previo para la enfermedad metastásica comparó la combinación de cetuximab e irinotecán más 5-fluorouracil infusional/ácido fólico (5-FU/FA) (599 pacientes) con la administración de quimioterapia solamente (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 siguiente:

Resultados de Eficacia del Estudio EMR 62 202-013

Variable/estadística	Población general		Población con KRAS tipo salvaje	
	Cetuximab + FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab + FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR % (95% CI)	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% CI)	0,85 (0,726-0,998)		0,68 (0,501-0,934)	
Valor p	0,0479		0,0167	

CI=intervalo de confianza; FOLFIRI=irinotecán más 5-FU/FA infusional; ORR=tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial); PFS=tiempo de supervivencia libre de progresión.

Irinotecán 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 irinotecán para el tratamiento

de primera línea de pacientes con cáncer 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), irinotecán 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 irinotecán (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 administraron a intervalos de 3 semanas. En el tratamiento de primera línea la mediana de la supervivencia libre de progresión en la población con intención de tratar 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 irinotecán (XELIRI) (p=0,0002).

Los datos de un análisis intermedio de un estudio multicéntrico, de selección aleatoria, controlado en Fase II (AIO KRK 0604) sustentan el uso de capecitabina a una dosis de inicio de 800 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab para el tratamiento del primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Un total de 115 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para el tratamiento con capecitabina combinado con irinotecán (XELIRI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m² dos veces diariamente por 2 semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecán (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 combinado con oxaliplatino más bevacizumab; capecitabina (1000 mg/m² dos veces diariamente por 2 semanas seguido por 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 supervivencia libre de progresión a los 6 meses en la población con intención de tratar fue 80% (XELIRI más bevacizumab) versus 74% (XELOX más bevacizumab). La tasa de respuesta objetiva (respuesta completa más respuesta parcial) fue 45% [capecitabina más oxaliplatino (XELOX) más bevacizumab] versus 47% (XELIRI más bevacizumab).

Monoterapia para el tratamiento de segunda línea del carcinoma colorrectal metastásico

Se realizaron estudios clínicos de fase II/III en más de 980 pacientes en el programa de dosificación de cada 3 semanas con cáncer colorrectal metastásico que fallaron en un régimen previo de 5-FU. La eficacia de CAMPTOSAR se evaluó en 765 pacientes con progresión documentada con 5-FU al inicio del estudio.

	Fase III					
	CAMPTOSAR vs Cuidados de apoyo			CAMPTOSAR vs 5-FU		
	CAMPTOSAR n=183	Cuidados de apoyo n=90	Valores-p	CAMPTOSAR n=127	5-FU n=129	Valores-p
Supervivencia libre de progresión - 6 meses (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p=0,03
Supervivencia a los 12 meses (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Supervivencia mediana (meses)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA = no aplicable.

* Diferencia estadísticamente significativa

En los estudios de fase II, realizados en 455 pacientes en el programa de dosificación de cada 3 semanas, la supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 30% y la supervivencia media fue de 9 meses. El tiempo medio de progresión fue de 18 semanas.

Además, se realizaron estudios no comparativos de fase II en 304 pacientes tratados con un régimen de programación semanal, a una dosis de 125 mg/m² administrados como una infusión intravenosa durante 90 minutos durante 4 semanas consecutivas seguidas de 2 semanas de descanso. En estos estudios, el tiempo medio de progresión fue de 17 semanas y la supervivencia media fue de 10 meses. Se ha observado un perfil de seguridad similar en el programa de dosificación semanal en 193 pacientes con la dosis inicial de 125 mg/m², en comparación con el programa de dosificación de cada 3 semanas. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas fue el día 11.

Irinotecán en Combinación con Cetuximab Después de la Falla de la Terapia Citotóxica

La eficacia de la combinación de cetuximab con irinotecán fue investigada en dos estudios clínicos. Un total de 356 pacientes con cáncer colorrectal metastásico expresando EGFR, que recientemente fallaron en la terapia citotóxica incluyendo al irinotecán 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.

EMR 62 202-007: Este estudio de selección aleatoria comparó la combinación de cetuximab e irinotecán (218 pacientes) con monoterapia de cetuximab (111 pacientes).

IMCL CP02-9923: Este estudio de ramificación abierta investigó la terapia de combinación en 138 pacientes.

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

Resultados de Eficacia de los Estudios EMR 62 202-007 e IMCL CP02-9923

Estudio	N	ORR		DCR		PFS (meses)		OS (meses)	
		n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	Mediana	95%CI	Mediana	95%CI
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

CI=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 supervivencia global; PFS=sobrevivencia libre de progresión

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

Pacientes con actividad UGT1A1 reducida

La uridina difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) está involucrada en la desactivación metabólica de SN-38, el metabolito activo de irinotecán a glucurónido SN-38 inactivo (SN-38G). El gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que resulta en capacidades metabólicas variables entre los individuos. Una variación específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región promotora conocida como la variante UGT1A1*28. Esta variante y otras deficiencias congénitas en la expresión de UGT1A1 (como Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert) están asociadas con una actividad reducida de esta enzima. Los datos de un metaanálisis indican que los individuos con síndrome de Crigler-Najjar (tipos 1 y 2) o aquellos que son homocigotos para el alelo UGT1A1*28 (síndrome de Gilbert) tienen un mayor riesgo de toxicidad hematológica (Grados 3 y 4) después de la administración de irinotecán a dosis moderadas o altas (>150 mg/m²). No se estableció una relación entre el genotipo UGT1A1 y la aparición de diarrea inducida por irinotecán.

A los pacientes que se sabe que son homocigotos para UGT1A1*28 se les debe administrar la dosis inicial de irinotecán normalmente indicada. Sin embargo, estos pacientes deben ser monitoreados por toxicidades hematológicas. Se debe considerar una dosis inicial reducida de irinotecán para pacientes que hayan experimentado toxicidad hematológica con tratamiento previo. No se ha establecido la reducción exacta de la dosis inicial en esta población de pacientes y cualquier modificación posterior de la dosis debe basarse en la tolerancia del paciente al tratamiento (ver Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones).

Actualmente no hay datos suficientes para concluir sobre la utilidad clínica del genotipo UGT1A1.

Farmacocinética:

Absorción

Al final de la infusión, a la dosis recomendada de 350 mg/m², las concentraciones plasmáticas máximas medias de irinotecán y SN-38 fueron de 7,7 µg/ml y 56 ng/ml, respectivamente, y el área media debajo de la curva (ABC) los valores fueron 34 µg.h/ml y 451 ng.h/ml, respectivamente. Generalmente se observa una gran variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos para SN-38.

Distribución

La fase I estudio en 60 pacientes con un régimen de dosificación de una infusión intravenosa de 30 minutos de 100 a 750 mg/m² cada tres semanas, el volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}): 157 L/m².

In vitro, la unión a proteínas plasmáticas para irinotecán y SN-38 fue de aproximadamente 65% y 95%, respectivamente.

Biotransformación

Los estudios de balance de masa y metabolismo con el medicamento marcado con ¹⁴C han demostrado que más del 50% de una dosis administrada por vía intravenosa de irinotecán se excreta como fármaco inalterado, con un 33% en las heces principalmente a través de la bilis y un 22% en la orina.

Dos vías metabólicas representan cada una al menos el 12% de la dosis:

- Hidrólisis por carboxilesterasa en el metabolito activo SN-38, SN-38 se elimina principalmente por glucuronidación, y luego por excreción biliar y renal (menos del 0,5% de la dosis de irinotecán). La glucuronita SN-38 se hidroliza posteriormente en el intestino.
- Oxidaciones dependientes de enzimas del citocromo P450 3A que resultan en la apertura del anillo de piperidina externo con la formación de APC (derivado de ácido aminopentanoico) y NPC (derivado de amina primaria) (ver sección 4.5).

El irinotecán sin cambios es la entidad principal en plasma, seguido de APC, glucurónido SN-38 y SN-38. Solo SN-38 tiene actividad citotóxica significativa.

Eliminación

En un estudio de fase I en 60 pacientes con un régimen de dosificación de una infusión intravenosa de 30 minutos de 100 a 750 mg/m² cada tres semanas, irinotecán mostró un perfil de eliminación bifásico o trifásico. El clearance plasmático medio fue de 15 l/h/m². La vida media plasmática media de la primera fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, de la segunda fase de 2,5 horas, y la vida media de la fase terminal fue de 14,2 horas. SN-38 mostró un perfil de eliminación bifásico con una vida media de eliminación terminal de 13,8 horas.

El clearance de irinotecán se reduce en aproximadamente un 40% en pacientes con bilirrubinemia entre 1,5 y 3 veces el límite superior normal. En estos pacientes, una dosis de 200 mg/m² de irinotecán conduce a una exposición plasmática al fármaco comparable a la observada a 350 mg/m² en pacientes con cáncer con parámetros hepáticos normales.

Linealidad/no linealidad

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional de irinotecán en 148 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con diversos esquemas y a diferentes dosis en ensayos de fase II. Los parámetros farmacocinéticos estimados con un modelo de tres compartimientos fueron similares a los observados en los estudios de fase I. Todos los estudios han demostrado que la exposición a irinotecán (CPT-11) y SN-38 aumenta proporcionalmente con la dosis administrada de CPT-11; su farmacocinética es independiente del número de ciclos anteriores y del programa de administración.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

La intensidad de las principales toxicidades encontradas con CAMPTOSAR (por ejemplo, leuco/neutropenia y diarrea) están relacionadas con la exposición (ABC) al fármaco original y al metabolito SN-38. Se observaron correlaciones significativas entre la toxicidad hematológica (disminución de glóbulos blancos y neutrófilos en el nadir) o la intensidad de la diarrea y los valores de ABC de irinotecán y metabolito SN-38 en monoterapia.

Datos preclínicos de seguridad.

Se ha demostrado que el irinotecán y SN-38 son mutagénicos *in vitro* en la prueba de aberración cromosómica en células CHO, así como en la prueba de micronúcleos *in vivo* en ratones.

Sin embargo, se ha demostrado que carecen de potencial mutagénico en la prueba de Ames.

En las ratas tratadas una vez a la semana durante 13 semanas a la dosis máxima de 150 mg/m² (que es menos de la mitad de la dosis recomendada en humanos), no se informaron tumores relacionados con el tratamiento 91 semanas después del final del tratamiento.

Se han realizado estudios de toxicidad de dosis única y dosis repetidas con CAMPTOSAR en ratones, ratas y perros. Los principales efectos tóxicos se observaron en los sistemas hematopoyético y linfático. En perros, se reportó diarrea tardía asociada con atrofia y necrosis focal de la mucosa intestinal. La alopecia también se observó en el perro. La gravedad de estos efectos estuvo relacionada con la dosis y fue reversible.

Reproducción

El irinotecán fue teratogénico en ratas y conejos a dosis inferiores a la dosis terapéutica humana. En ratas, los cachorros nacidos de animales tratados con anomalías externas mostraron una disminución en la fertilidad. Esto no se observó en cachorros morfológicamente normales. En las ratas preñadas hubo una disminución en el peso de la placenta y en la descendencia una disminución en la viabilidad fetal y un aumento en las anomalías de comportamiento.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Todas las dosis de irinotecán se deben administrar como una infusión intravenosa.

Dosis recomendada

Monoterapia (para pacientes tratados previamente)

La dosis recomendada de CAMPTOSAR es de 350 mg/m² administrados como una infusión intravenosa durante un período de 30 a 90 minutos cada tres semanas (ver Advertencias y Precauciones y Posología y Modo de Administración).

Terapia combinada (para pacientes sin tratamiento previo)

La seguridad y eficacia de CAMPTOSAR en combinación con el 5-fluorouracilo (5-FU) y el ácido folínico (AF) se evaluaron con el siguiente esquema (ver Propiedades Farmacológicas)

CAMPTOSAR más 5-FU/AF cada 2 semanas

La dosis recomendada de CAMPTOSAR es de 180 mg/m² administradas una vez cada 2 semanas como una infusión intravenosa durante un período de 30 a 90 minutos, seguido de una infusión con ácido folínico y 5 fluorouracilo.

Para la posología y el modo de administración concomitante con cetuximab, consulte la información del producto para este medicamento.

Normalmente, se usa la misma dosis de irinotecán que la administrada en los últimos ciclos del régimen anterior que contiene irinotecán. Irinotecán no debe administrarse antes de 1 hora después del final de la infusión de cetuximab.

Para la posología y el método de administración concomitante con bevacizumab, consulte la información del producto para este medicamento.

Para la posología y el método de administración de la combinación de capecitabina, ver la sección Propiedades Farmacológicas y consulte la información del producto para este medicamento

Ajustes de dosis

CAMPTOSAR se debe administrar después de la recuperación adecuada de todos los eventos adversos a descritos en la calificación CTC de Grado 0 o 1 del NCI (Criterios de toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer) y cuando la diarrea relacionada con el tratamiento se haya resuelto por completo.

Al comienzo de una infusión subsiguiente de terapia, la dosis de CAMPTOSAR y 5-FU, cuando corresponda, debe disminuirse de acuerdo con el grado más severo de eventos adversos observados en la infusión previa. El tratamiento debe retrasarse de 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de los eventos adversos relacionados con el tratamiento.

Con los siguientes eventos adversos, se debe aplicar una reducción de la dosis del 15 al 20% para CAMPTOSAR y/o 5-FU cuando corresponda

- toxicidad hematológica: neutropenia grado 4, neutropenia febril (neutropenia grado 3-4 y fiebre grado 2-4), trombocitopenia y leucopenia (grado 4).
- toxicidad no hematológica (grado 3-4).

Las recomendaciones para las modificaciones de dosis de cetuximab cuando se administra en combinación con irinotecán deben seguirse de acuerdo con la información del producto para este medicamento.

En combinación con capecitabina para pacientes de 65 años de edad o más, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² dos veces al día de acuerdo con la información del producto para este medicamento. Consulte también las recomendaciones para las modificaciones de dosis en el régimen de

combinación que figuran en la información del producto para este medicamento.

Duración del tratamiento

El tratamiento con CAMPTOSAR se debe continuar hasta que haya una progresión objetiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro de la función hepática

En monoterapia

Los niveles de bilirrubina en sangre [hasta 3 veces el límite superior del rango normal (LSN)] en pacientes con un estado funcional ≤ 2 , deben determinar la dosis inicial de CAMPTOSAR. En estos pacientes con hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina superior al 50%, el clearance de irinotecán disminuye (ver Propiedades Farmacológicas) y en consecuencia, aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. Por lo tanto, se debe realizar un monitoreo semanal de los recuentos sanguíneos completos en esta población de pacientes:

- En pacientes con bilirrubina hasta 1,5 veces el LSN, la dosis recomendada de CAMPTOSAR es de 350 mg/m².
- En pacientes con bilirrubina que oscila entre 1,5 y 3 veces el LSN, la dosis recomendada de CAMPTOSAR es de 200 mg/m².
- Los pacientes con bilirrubina más allá de 3 veces el LSN no deben ser tratados con CAMPTOSAR (ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática tratados con CAMPTOSAR en combinación.

Pacientes con deterioro de la función renal

No se recomienda el uso de CAMPTOSAR en los pacientes con deterioro de la función renal. No se han realizado estudios en esta población (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas)

Pacientes geriátricos

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes geriátricos. Sin embargo, la dosis debe elegirse cuidadosamente en esta población debido a su mayor frecuencia de funciones biológicas disminuidas. Esta población debería requerir una vigilancia más intensa (ver Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de CAMPTOSAR en niños aún no se ha establecido. No hay datos disponibles.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

PRECAUCIONES EN LA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos debe tenerse cuidado en el manipuleo y preparación de las soluciones para la infusión con CAMPTOSAR. Se recomienda el uso de guantes, máscaras o anteojos. Si la solución de CAMPTOSAR toma contacto con la piel, lavar bien el área con abundante agua y jabón. Si toma contacto con las membranas mucosas, enjuagar con abundante agua.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Como con cualquier otro medicamento inyectable, la solución de CAMPTOSAR se debe preparar asépticamente. Si se observa algún precipitado en los viales o después de la dilución, el producto debe desecharse de acuerdo con los procedimientos estándar para agentes citotóxicos.

Extraiga asépticamente la cantidad requerida de solución CAMPTOSAR del vial con una jeringa calibrada e inyecte en una bolsa o botella de infusión de 250 ml que contenga solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de glucosa al 5%. La infusión se debe mezclar completamente por rotación manual.

La solución para infusión es física y químicamente estable hasta por 28 días si se almacena a temperatura de 5°C o a temperatura de 30°C protegido de la luz. Cuando se expone a la luz y a temperatura ambiente, la estabilidad física y química se ha demostrado hasta por 3 días. Sin embargo, para reducir el riesgo microbiológico, se recomienda que las soluciones para infusión se preparen inmediatamente antes de su uso y que la infusión inicie tan pronto como sea posible después de la preparación. Si no se usan inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento del producto diluido son responsabilidad del usuario.

Disposición

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

CONTRAINDICACIONES

- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/u obstrucción intestinal (ver Advertencias y Precauciones).
- Hipersensibilidad conocida a la droga o a algún componente de la formulación.
- Lactancia (ver Advertencias y Precauciones y Fertilidad, embarazo y lactancia).
- Bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal (ver Advertencias y Precauciones).
- Falla severa de la médula ósea.
- Estado de desempeño de la OMS > 2.
- Uso concomitante con hierba de San Juan (ver Interacciones Medicamentosas).
- Vacunas vivas atenuadas (ver Interacciones Medicamentosas).

Para contraindicaciones adicionales de cetuximab o bevacizumab o capecitabina, consulte la información del producto para estos medicamentos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El uso de CAMPTOSAR debe limitarse a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y solo debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado en el uso de quimioterapia contra el cáncer.

Administración

CAMPTOSAR 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.

Cuando CAMPTOSAR se usa en monoterapia, generalmente se prescribe con el programa de dosificación de cada 3 semanas. Sin embargo, el programa de dosificación semanal (ver Propiedades Farmacológicas) se puede considerar en pacientes que pueden necesitar un seguimiento más cercano o que corren un riesgo particular de neutropenia grave.

Diarrea Tardía

Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de diarrea tardía que ocurre más de 24 horas después de la administración de CAMPTOSAR y en cualquier momento antes del próximo ciclo. En monoterapia, la mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas fue el día 5 después de la infusión de CAMPTOSAR. Los pacientes deben informar rápidamente a su médico sobre su aparición y comenzar la terapia adecuada de inmediato.

Los pacientes con un mayor riesgo de diarrea son aquellos que recibieron radioterapia abdominal/pélvica previa, aquellos con hiperleucocitosis basal, aquellos con un estado funcional ≥ 2 y mujeres. Si no se trata adecuadamente, la diarrea puede poner en peligro la vida, especialmente si el paciente está concomitantemente neutropénico.

Tan pronto como ocurra la primera deposición líquida, el paciente debe comenzar a beber grandes cantidades de bebidas que contengan electrolitos y se debe iniciar inmediatamente una terapia antidiarreica apropiada. Este tratamiento antidiarreico será recetado por el departamento donde se administró CAMPTOSAR. Después del alta del hospital, los pacientes deben obtener los medicamentos recetados para poder tratar la diarrea tan pronto como ocurra. Además, deben informar a su médico o al departamento que administra CAMPTOSAR cuando/si ocurre diarrea.

El tratamiento antidiarreico actualmente recomendado consiste en altas dosis de loperamida (4 mg para la primera ingesta y luego 2 mg cada 2 horas). Esta terapia debe continuar durante 12 horas después de la última deposición líquida y no debe modificarse. En ningún caso se debe administrar loperamida durante más de 48 horas consecutivas a estas dosis, debido al riesgo de íleo paralítico, ni durante menos de 12 horas.

Además del tratamiento antidiarreico, se debe administrar un antibiótico profiláctico de amplio espectro cuando la diarrea se asocia con neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³).

Además del tratamiento con antibióticos, se recomienda la hospitalización para el tratamiento de la diarrea, en los siguientes casos:

- Diarrea asociada con fiebre,
- Diarrea severa (que requiere hidratación intravenosa),
- Diarrea que persiste más de 48 horas después del inicio de la terapia con loperamida en dosis altas.

La loperamida no debe administrarse de manera profiláctica, incluso en pacientes que experimentaron diarrea tardía en ciclos anteriores.

En pacientes que experimentaron diarrea severa, se recomienda una reducción de la dosis para los ciclos posteriores (ver Posología y Modo de Administración).

Hematológicas

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.

Se recomienda el monitoreo semanal de los recuentos sanguíneos completos durante el tratamiento con CAMPTOSAR. Los pacientes deben ser conscientes del riesgo de neutropenia y la importancia de la fiebre. La neutropenia febril (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ y recuento de neutrófilos ≤ 1.000 células/mm³) debe tratarse urgentemente en el hospital con antibióticos intravenosos de amplio espectro.

En pacientes que experimentaron eventos hematológicos graves, se recomienda una reducción de la dosis para la administración posterior (ver Posología y Modo de Administración).

Existe un mayor riesgo de infecciones y toxicidad hematológica en pacientes con diarrea severa. En pacientes con diarrea severa, se deben realizar recuentos sanguíneos completos.

Hepáticas

Las pruebas de función hepática deben realizarse al inicio y antes de cada ciclo.

Se debe realizar un monitoreo semanal de los recuentos sanguíneos completos en pacientes con bilirrubina que varía entre 1,5 y 3 veces el LSN, debido a la disminución del clearance de irinotecán (ver Propiedades Farmacológicas) y, por lo tanto, aumenta el riesgo de hematotoxicidad en esta población. Para pacientes con bilirrubina >3 veces el LSN (ver Contraindicaciones).

Náuseas y vómitos

Se recomienda un tratamiento profiláctico con antieméticos antes de cada tratamiento con CAMPTOSAR. Se han reportado con frecuencia náuseas y vómitos. Los pacientes con vómitos asociados con diarrea tardía deben ser hospitalizados lo antes posible para recibir tratamiento.

Síntomas colinérgicos

Si se manifiesta el síndrome colinérgico agudo (definido como diarrea temprana y varios otros signos y síntomas como sudoración, calambres abdominales, miosis y salivación), se debe considerar la administración terapéutica o profiláctica de 0,25 de atropina por vía intravenosa o subcutánea (a menos que esté clínicamente contraindicada).

Estos síntomas pueden observarse durante o poco después de la infusión de irinotecán, se cree que están relacionados con la actividad anticolinesterasa del compuesto original de irinotecán y se espera que ocurran con mayor frecuencia con dosis más altas de irinotecán.

Se debe tener precaución en pacientes con asma. En pacientes que experimentaron un síndrome colinérgico agudo y severo, se recomienda el uso de sulfato de atropina profiláctico con dosis posteriores de CAMPTOSAR.

Trastornos respiratorios

La enfermedad pulmonar intersticial que se presenta como infiltración pulmonar es poco frecuente durante la terapia con irinotecán. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser fatal. Los factores de riesgo posiblemente asociados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen el uso de medicamentos neumotóxicos, radioterapia y factores estimulantes de colonias. Los pacientes con factores de riesgo deben ser monitoreados de cerca por síntomas respiratorios antes y durante la terapia con irinotecán.

Extravasación

Si bien el irinotecán no es un vesicante conocido, se debe tener precaución a fin de evitar la extravasación y se debe controlar el sitio de aplicación para detectar signos de inflamación. En caso de extravasación, se recomienda enjuagar la zona y aplicar hielo.

Pacientes Geriátricos

Debido a la mayor frecuencia de disminución de las funciones biológicas, en particular la función hepática, en pacientes de edad avanzada, la selección de dosis con CAMPTOSAR debe ser cautelosa en esta población (ver Posología y Modo de Administración).

Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/u obstrucción intestinal

No se deberá tratar a los pacientes con el CAMPTOSAR hasta tanto se resuelva la obstrucción intestinal (ver Contraindicaciones).

Función renal

Se han observado aumentos en la creatinina sérica o el nitrógeno ureico en sangre. Ha habido casos de insuficiencia renal aguda. Estos eventos generalmente se han atribuido a complicaciones de infección o deshidratación relacionadas con náuseas, vómitos o diarrea. También se han informado casos raros de disfunción renal debido al síndrome de lisis tumoral.

Terapia de irradiación

Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de irinotecán. Los médicos deben tener precaución al tratar a pacientes con irradiación previa extensa (ej. > 25% de la médula ósea irradiada y dentro de las 6 semanas anteriores al inicio del tratamiento con irinotecán). El ajuste de la dosis puede aplicarse a esta población (ver Posología y Modo de Administración).

Trastornos cardíacos

Se han observado eventos isquémicos miocárdicos después de la terapia con irinotecán predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca o quimioterapia citotóxica previa (ver Reacciones Adversas).

En consecuencia, los pacientes con factores de riesgo conocidos cardiovasculares deben ser monitoreados de cerca, y se deben tomar medidas para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Trastornos vasculares

El irinotecán se ha asociado raramente con eventos tromboembólicos (embolia pulmonar, trombosis venosa y tromboembolismo arterial) en pacientes que presentan múltiples factores de riesgo además de la neoplasia subyacente.

Otros

Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia circulatoria en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociados con diarrea y/o vómitos, o sepsis.

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 mes y 3 meses después del tratamiento, respectivamente.

Anticoncepción en mujeres en edad fértil/hombres

Debido al potencial de genotoxicidad, aconseje a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de irinotecán.

Debido al potencial de genotoxicidad, aconseje a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de irinotecán (ver Fertilidad, embarazo y lactancia).

Lactancia

Debido a la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se debe interrumpir la lactancia mientras dure el tratamiento con CAMPTOSAR (ver Contraindicaciones y Fertilidad, embarazo y lactancia).

La administración concomitante de irinotecán con un inhibidor fuerte (ej. ketoconazol) o inductor (ej. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) de CYP3A4, puede alterar el metabolismo de irinotecán y debe evitarse (ver Interacciones Medicamentosas).

Este medicamento contiene sorbitol. El sorbitol es una fuente de fructosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI) no deben tomar este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Es posible que los bebés y los niños pequeños (menores de 2 años) aún no hayan sido diagnosticados con HFI. Los medicamentos (que contienen fructosa) administrados por vía intravenosa pueden tener efectos potencialmente mortales en personas con HFI y no deben administrarse en esta población a menos que exista una necesidad clínica abrumadora y no haya alternativas disponibles.

Se debe realizar una historia detallada con respecto a los síntomas de HFI de cada paciente antes de que se le administre este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "libre de sodio".

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Uso concomitante contraindicado (ver Contraindicaciones)

Vacuna contra la fiebre amarilla

Riesgo de reacción generalizada fatal a las vacunas.

Hierba de San Juan

Disminución en el metabolito activo de irinotecán, SN-38, en niveles plasmáticos. En un pequeño estudio farmacocinético (n=5), en el que irinotecán 350 mg/m² se administró conjuntamente con Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) 900 mg, se observó una disminución del 42% en el metabolito activo de irinotecán SN-38 en plasma. Como resultado, la hierba de San Juan no debe administrarse con irinotecán.

Vacunas vivas atenuadas

Riesgo de reacción generalizada a las vacunas, posiblemente mortal. El uso concomitante está contraindicado durante el tratamiento con irinotecán y durante 6 meses después de la interrupción de la quimioterapia. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede verse disminuida.

Uso concomitante no recomendado (ver Advertencias y Precauciones)

La administración concomitante de irinotecán con inhibidores o inductores potentes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede alterar el metabolismo de irinotecán y debe evitarse (ver Advertencias y Precauciones).

Medicamentos inductores potentes de CYP3A4 y/o UGT1A1 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína)

Existe riesgo de exposición reducida al irinotecán, al SN-38 y al SN-38 glucurónido y efectos farmacodinámicos reducidos. Varios estudios han demostrado que la administración concomitante de medicamentos anticonvulsivos inductores de CYP3A4 conduce a una exposición reducida al irinotecán, al SN-38 y al SN-38 glucurónido y a una reducción de los efectos farmacodinámicos. Los efectos de tales medicamentos anticonvulsivos se reflejaron en una disminución del ABC de SN-38 y SN-38 glucurónido en un 50% o más. Además de la inducción de enzimas CYP3A4, la glucuronidación mejorada y la excreción biliar mejorada pueden desempeñar un papel en la reducción de la exposición al irinotecán y sus metabolitos. Además con fenitoína: riesgo de exacerbación de convulsiones como resultado de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por los medicamentos citotóxicos.

Inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, eritromicina, telitromicina)

Un estudio ha demostrado que la administración conjunta de ketoconazol dio como resultado una disminución en el ABC de APC del 87% y un aumento en el ABC del SN-38 del 109% en comparación con el irinotecán administrado solo.

Inhibidores de UGT1A1 (atazanavir, ketoconazol, regorafenib)

Riesgo de aumentar la exposición sistémica a SN-38, el metabolito activo de irinotecán. Los médicos deben tener esto en cuenta si la combinación es inevitable.

Otros inhibidores de CYP3A4 (crizotinib, idelalisib)

Riesgo de aumento de la toxicidad del irinotecán, debido a una disminución en el metabolismo del irinotecán por crizotinib o idelalisib.

Uso concomitante con precauciones

Antagonistas de la vitamina K

Mayor riesgo de hemorragia y eventos trombóticos en enfermedades tumorales. Si se indica un antagonista de la vitamina K, se requiere una mayor frecuencia en el monitoreo de INR (International Normalized Ratio).

Uso concomitante a tener en cuenta

Agentes inmunodepresores (ciclosporina, tacrolimus)

Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Agentes bloqueantes neuromusculares:

No se puede descartar la interacción entre irinotecán y agentes bloqueantes neuromusculares.

Dado que CAMPTOSAR tiene actividad anticolinesterasa, los medicamentos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar los efectos de bloqueo neuromuscular del suxametonio y el bloqueo neuromuscular de medicamentos no despolarizantes puede ser antagonizado.

Otras combinaciones

5-fluorouracilo/ácido folínico

La administración conjunta de 5-fluorouracilo/ácido folínico en el régimen combinado no cambia la farmacocinética de irinotecán.

Bevacizumab

Los resultados de un ensayo exclusivo de interacción farmacológica no demostraron ningún efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecán y su metabolito activo SN-38. Sin embargo, esto no excluye ningún aumento de toxicidades debido a sus propiedades farmacológicas.

Cetuximab

No hay evidencia de que el perfil de seguridad de irinotecán esté influenciado por cetuximab o viceversa.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Anticoncepción

Debido al potencial de genotoxicidad, aconseje a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de irinotecán (ver Advertencias y Precauciones).

Debido al potencial de genotoxicidad, aconseje a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de irinotecán (ver Advertencias y Precauciones).

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de irinotecán en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que el irinotecán es embriotóxico y teratogénico en animales (ver Datos preclínicos de seguridad).

Por lo tanto, según los resultados de estudios en animales y el mecanismo de acción de irinotecán, CAMPTOSAR no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Las mujeres en edad fértil no deben iniciar el tratamiento con irinotecán hasta que se descarte el embarazo. Se debe evitar el embarazo si alguno de los miembros de la pareja está recibiendo irinotecán.

Lactancia

Los datos disponibles son limitados, pero sugieren que el irinotecán y su metabolito se excretan en la leche materna. En consecuencia, debido al potencial de reacciones adversas en los lactantes, la lactancia materna debe suspenderse durante el tratamiento con CAMPTOSAR (ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto de irinotecán en la fertilidad. En animales, se han documentado los efectos adversos del irinotecán sobre la fertilidad de la descendencia (ver Propiedades Farmacológicas).

Antes de comenzar el tratamiento con CAMPTOSAR, considere aconsejar a los pacientes sobre la conservación de los gametos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MÁQUINAS

No se ha evaluado el efecto del irinotecán 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 del irinotecán, y que no conduzcan ni operen máquinas en caso de observar tales síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Ensayos Clínicos

Se han recogido y analizado exhaustivamente los datos sobre reacciones adversas provenientes del programa de estudios clínicos sobre cáncer colorrectal; las frecuencias se presentan a continuación. Se espera que las reacciones adversas relacionadas con otras indicaciones sean similares a los observados en el tratamiento del cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1/10$) que limitan la dosis de irinotecán son diarrea tardía (que ocurre más de 24 horas después de la administración) y trastornos sanguíneos que incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia.

La neutropenia es un efecto tóxico limitante de la dosis. La neutropenia fue reversible y no acumulativa; la mediana del día hasta el punto más bajo fue de 8 días, cualquiera que sea el uso en monoterapia o en terapia combinada.

Muy comúnmente se observó síndrome colinérgico agudo transitorio severo.

Los síntomas principales se definieron como diarrea temprana y varios otros síntomas como dolor abdominal, sudoración, miosis y aumento de la salivación durante o dentro de las primeras 24 horas después de la infusión de CAMPTOSAR. Estos síntomas desaparecen después de la administración de atropina (ver Advertencias y Precauciones).

Monoterapia

Las siguientes reacciones adversas consideradas posiblemente o probablemente relacionadas con la administración de CAMPTOSAR se han notificado en 765 pacientes a la dosis recomendada de 350 mg/m² en monoterapia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1 / 1,000$), y muy raro ($< 1/10,000$).

Reacciones adversas notificadas con CAMPTOSAR en monoterapia (350 mg/m² cada 3 semanas)

Clasificación MedDRA	Categoría de Frecuencia	Término preferido
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Muy frecuente	Neutropenia
	Muy frecuente	Anemia
	Frecuente	Trombocitopenia
	Frecuente	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuente	Síndrome colinérgico
Trastornos Gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
	Muy frecuente	Vómitos
	Muy frecuente	Nauseas
	Muy frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Constipación
Trastornos de la piel y del subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia (reversible)
Trastornos generales y del sitio de administración	Muy frecuente	Inflamación de la mucosa
	Muy frecuente	Pirexia
	Muy frecuente	Astenia
Investigaciones	Frecuente	Aumento de creatinina en sangre
	Frecuente	Aumento de transaminasas ALT y AST
	Frecuente	Aumento de bilirrubina en sangre
	Frecuente	Aumento de fosfatasa alcalina en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (monoterapia)

Se observó diarrea severa en el 20% de los pacientes que siguen las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 14% tiene diarrea severa. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas fue el día 5 después de la infusión de CAMPTOSAR.

Las náuseas y los vómitos fueron graves en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con antieméticos. Se ha observado constipación en menos del 10% de los pacientes. Se observó neutropenia en el 78,7% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos <500 células/mm³) en el 22,6% de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 18% tenía un recuento de neutrófilos por debajo de 1.000 células/mm³, incluido el 7,6% con un recuento de neutrófilos <500 células/mm³. La recuperación total generalmente se alcanzó el día 22. Se informó neutropenia febril en el 6,2% de los pacientes y en el 1,7% de los ciclos. Las infecciones ocurrieron en aproximadamente el 10,3% de los pacientes (2,5% de los ciclos) y se asociaron con neutropenia severa en aproximadamente el 5,3% de los pacientes (1,1% de los ciclos) y resultaron en la muerte en 2 casos. Se notificó anemia en aproximadamente el 58,7% de los pacientes (8% con hemoglobina <8 g/dl y 0,9% con hemoglobina <6,5 g/dl). Se observó trombocitopenia (<100,000 células/mm³) en 7,4% de los pacientes y 1,8% de los ciclos con 0,9% con recuento de plaquetas ≤50,000 células/mm³ y 0,2% de los ciclos. Casi todos los pacientes mostraron una recuperación para el día 22. Síndrome colinérgico agudo: Se observó síndrome colinérgico agudo transitorio severo en el 9% de los pacientes tratados en monoterapia. La astenia fue grave en menos del 10% de los pacientes tratados en monoterapia. La relación causal con CAMPTOSAR no se ha establecido claramente. Pirexia en ausencia de infección y sin neutropenia severa concomitante, ocurrió en el 12% de los pacientes tratados en monoterapia. Pruebas de laboratorio: Se observaron aumentos transitorios y leves a moderados en los niveles séricos de transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina en 9,2%, 8,1% y 1,8% de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas. Se han observado aumentos transitorios y leves a moderados de los niveles séricos de creatinina en el 7,3% de los pacientes.

Terapia combinada

Las reacciones adversas detalladas en esta sección se refieren a irinotecán. No hay evidencia de que el perfil de seguridad de irinotecán esté influenciado por cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas informadas adicionales fueron las esperadas con cetuximab (como dermatitis acneiforme 88%). Para obtener información sobre las reacciones adversas al irinotecán en combinación con cetuximab, consulte también su respectivo prospecto de producto. Las reacciones adversas a medicamentos notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán, además de las observadas con monoterapia con capecitabina o en un grupo de frecuencia más alta en comparación con la monoterapia con capecitabina, incluyen:

Muy frecuentes, reacciones adversas a todos los medicamentos

Trombosis/embolia

Frecuentes; reacciones adversas a todos los medicamentos

Hipersensibilidad, isquemia/infarto de miocardio

Frecuentes, reacciones adversas a los medicamentos de grado 3 y grado 4

Neutropenia febril.

Para obtener información completa sobre las reacciones adversas de capecitabina, consulte el prospecto del producto

Las reacciones adversas a los medicamentos de grado 3 y grado 4 informadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán y bevacizumab, además de las observadas con monoterapia con capecitabina o en un grupo de frecuencia más alta en comparación con la monoterapia con capecitabina incluyen:

Frecuentes, reacciones adversas comunes de grado 3 y grado 4

Neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión e isquemia/infarto de miocardio.

Para obtener información completa sobre las reacciones adversas de capecitabina y bevacizumab, consulte los prospectos respectivos de capecitabina y bevacizumab.

La hipertensión de grado 3 fue el principal riesgo significativo relacionado con la adición de bevacizumab al bolo CAMPTOSAR/5-FU/AF. Además, hubo un pequeño aumento en los eventos adversos de la quimioterapia de grado 3/4 de diarrea y leucopenia con este régimen en comparación con los pacientes que recibieron bolo CAMPTOSAR/5-FU/AF solo. Para obtener más información sobre las reacciones adversas en combinación con bevacizumab, consulte el prospecto del producto.

CAMPTOSAR se ha estudiado en combinación con 5-FU y AF para el cáncer colorrectal metastásico. Los datos de seguridad de las reacciones adversas de los estudios clínicos demuestran eventos adversos NCI Grado 3 o 4 observados muy comúnmente relacionados con la sangre y los trastornos del sistema linfático, trastornos gastrointestinales y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo de acuerdo a las clases de órganos del sistema MedDRA.

Las siguientes reacciones adversas consideradas posiblemente o probablemente relacionadas con la administración de CAMPTOSAR han sido reportadas por 145 pacientes tratados con CAMPTOSAR en terapia combinada con 5-FU/AF en cada programa de 2 semanas a la dosis recomendada de 180 mg/m².

Reacciones adversas notificadas con CAMPTOSAR en terapia combinada (programa de 180 mg/m² cada 2 semanas)

Clasificación MedDRA	Frecuencia de categoría	Término preferido
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Muy frecuentes	Trombocitopenia
	Muy frecuentes	Neutropenia
	Muy frecuentes	Anemia
	Frecuentes	Neutropenia Febril
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuentes	Síndrome colinérgico
Trastornos Gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
	Muy frecuentes	Vómitos
	Muy frecuentes	Nauseas
	Frecuentes	Dolor abdominal
	Frecuentes	Constipación
Trastornos de la piel y del subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia (reversible)
Trastornos generales y del sitio de administración	Muy frecuentes	Inflamación de la mucosa
	Muy frecuentes	Astenia
	Frecuentes	Pirexia
Investigaciones	Muy frecuentes	Aumento de transaminasas ALT y AST
	Muy frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre
	Muy frecuentes	Aumento de fosfatasa alcalina en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (terapia combinada)

Se observó diarrea severa en el 13,1% de los pacientes que siguen las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 3,9% tiene diarrea severa.

Se observó una menor incidencia de náuseas y vómitos graves (2,1% y 2,8% de los pacientes, respectivamente).

Se ha observado constipación en relación con CAMPTOSAR y/o loperamida en el 3,4% de los pacientes.

Se observó neutropenia en el 82,5% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos <500 células/mm³) en el 9,8% de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 67,3% tenía un recuento de neutrófilos por debajo de 1.000 células/mm³, incluido el 2,7% con un recuento de neutrófilos <500 células/mm³. La recuperación total generalmente se alcanzó en 7 a 8 días.

Se informó neutropenia febril en el 3,4% de los pacientes y en el 0,9% de los ciclos.

Las infecciones ocurrieron en aproximadamente el 2% de los pacientes (0,5% de los ciclos) y se asociaron con neutropenia severa en aproximadamente el 2,1% de los pacientes (0,5% de los ciclos), y resultaron en la muerte de 1 caso.

Se notificó anemia en el 97,2% de los pacientes (2,1% con hemoglobina <8 g/dl).

Se observó trombocitopenia (<100.000 células/mm³) en el 32,6% de los pacientes y el 21,8% de los ciclos. No se ha observado trombocitopenia grave (<50,000 células/mm³).

Síndrome colinérgico agudo Se observó síndrome colinérgico agudo transitorio severo en el 1,4% de los pacientes tratados en terapia combinada.

La astenia fue grave en el 6,2% de los pacientes tratados en terapia combinada. La relación causal con CAMPTOSAR no se ha establecido claramente.

Pirexia en ausencia de infección y sin neutropenia severa concomitante, ocurrió en 6,2% de los pacientes tratados en terapia combinada.

Pruebas de laboratorio Se observaron niveles séricos transitorios (Grados 1 y 2) de GPT, GOT, fosfatasa alcalina o bilirrubina en el 15%, 11%, 11% y 10% de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepáticas progresivas. Se observaron niveles transitorios de grado 3 en 0%, 0%, 0% y 1% de los pacientes, respectivamente. No se observó grado 4.

Los aumentos de amilasa y/o lipasa se han reportado muy raramente.

Se han reportado casos raros de hipopotasemia e hiponatremia principalmente relacionados con diarrea y vómitos.

Otros eventos adversos informados en estudios clínicos con el régimen semanal de CAMPTOSAR

Se han informado los siguientes eventos adicionales relacionados con el fármaco en estudios clínicos con irinotecán: dolor, sepsis, trastorno anorrectal, infección por *Candida* gastrointestinal, hipomagnesemia, erupción, signos cutáneos, alteración de la marcha, confusión, dolor de cabeza, síncope, enrojecimiento, bradicardia, infección del tracto urinario, dolor mamario, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, extravasación y síndrome de lisis tumoral, trastornos cardiovasculares (angina de pecho, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, trastorno vascular periférico, trastorno vascular) y eventos tromboembólicos (trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolia periférica, embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis y muerte súbita) (ver Advertencias y Precauciones)

VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACION

No se conocen las frecuencias de la vigilancia postcomercialización (no pueden ser estimadas desde los datos disponibles)

Clasificación MedDRA	Término preferido
Infecciones e infestaciones	<ul style="list-style-type: none">• Colitis pseudomembranosa, una de las cuales ha sido documentada bacteriológicamente. (<i>Clostridium difficile</i>)• Sepsis• Infecciones fúngicas*• Infecciones virales†
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	<ul style="list-style-type: none">• Trombocitopenia con anticuerpos anti-plaquetas
Trastornos del sistema inmune	<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilidad• Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	<ul style="list-style-type: none">• Deshidratación (a causa de la diarrea y los vómitos)• Hipovolemia
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none">• Trastorno del habla generalmente de naturaleza transitoria; en algunos casos, el evento se atribuyó al síndrome colinérgico observado durante o poco después de la infusión de irinotecán.• Parestesia• Contracción involuntaria muscular
Trastornos cardiacos	<ul style="list-style-type: none">• Hipertensión (durante o luego de la infusión)• Falla cardiocirculatoria‡
Trastornos vasculares	<ul style="list-style-type: none">• Hipotensión‡

Clasificación MedDRA	Término preferido
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	<ul style="list-style-type: none"> • La enfermedad pulmonar intersticial que se presenta como infiltración pulmonar es poco frecuente durante la terapia con irinotecán; se han notificado efectos tempranos como disnea (ver Advertencias y Precauciones). • Disnea (Advertencias y Precauciones) • Hipo
Trastornos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción intestinal • Ileo: se han informado casos de íleo sin colitis previa. • Megacolon • Hemorragia gastrointestinal • Colitis; en algunos casos, la colitis se complicó por ulceración, sangrado, íleo o infección. • Tiflitis • Colitis isquémica • Colitis ulcerativa • Aumento de las enzimas pancreáticas con o sin síntomas. • Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares	<ul style="list-style-type: none"> • Esteatohepatitis • Esteatosis hepática
Trastornos de la piel y el subcutáneo	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones cutáneas
Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos	<ul style="list-style-type: none"> • Calambres
Trastornos renales y urinarios	<ul style="list-style-type: none"> • Falla renal y falla renal aguda generalmente en pacientes que se infectan y/o agotan el volumen debido a toxicidades gastrointestinales graves[‡] • Insuficiencia renal[‡]
Trastornos generales y del sitio de administración	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en el sitio de infusión
Investigaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la amilasa • Aumento de la lipasa • Hipopotasemia • Hiponatremia relacionada principalmente con diarrea y vómitos • Las transaminasas aumentadas (es decir, AST y ALT) en ausencia de metástasis hepáticas progresivas se han reportado muy raramente.

*p.ej. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, aspergilosis broncopulmonar, candida sistémica.

†p.ej. Herpes zoster, gripe, reactivación de hepatitis B, colitis por citomegalovirus.

‡ Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia circulatoria cardiovascular en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociados con diarrea y/o vómitos, o sepsis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Ha habido informes de sobredosis a dosis de hasta aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada, que puede ser fatal. Las reacciones adversas más significativas reportadas fueron neutropenia severa y diarrea severa.

Manejo

No hay antídoto conocido para CAMPTOSAR. Se debe instituir una atención de apoyo máxima para prevenir la deshidratación debida a la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa.

En caso de sospecha de intoxicación, comunicarse con el CIAT al teléfono 1722.

PRESENTACIÓN

CAMPTOSAR Inyectable se provee en viales de 5 mL conteniendo 100 mg/5 mL.

El vial, dentro de su caja, está protegido por un soporte plástico que lo recubre y evita roturas y filtraciones. El vial debe ser inspeccionado para observar si hay roturas o filtraciones de líquido antes de retirarlo del soporte plástico. Si estuviera deteriorado, incinerar el envase completo sin abrirlo.

CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura ambiente inferior a 30°C. Proteger de la luz. **No congelar.**

Nota: se recomienda mantener el vial dentro de la caja hasta el momento de su utilización. Para las condiciones de almacenamiento del producto diluido ver Modo de Administración, Preparación de la solución para infusión.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Elaborado por: Pfizer (Perth) Pty Ltd., Bentley, Australia.

Importado y representado por Warner Lambert del Uruguay S.A. – Dr. Luis Bonavita 1266 of.504 - WTC Torre IV – Montevideo. TD: QF Laura Conti